HC
Münch. med. Wschr.
HEALTH CENTER LIBRARY

S. 353—400

Münchener Medizinische Wochenschrift

Schriftleitung: H. Spatz und W. Trummert, München 38, Eddastraße 1 · *Verlag:* J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Straße 26/28
Alleinige Anzeigen-Annahme: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstraße 13 · Fernsprecher 89 60 96

München • 27. Februar 1959 101. JAHRGANG Heft 9

INHALT

ORIGINALAUFSÄTZE UND VORTRÄGE

Forschung und Klinik

H. PETTE: **Pathologie und Pathophysiologie der bulbären Form der Poliomyelitis** 353
G. GALLI: **Aktive Erweiterung der Herzkammer durch die „vis a fronte"** 356
EMILIO BEYER: **Ureterabriß bei krimineller Abtreibung** 358

Für Praxis und Fortbildung

DETLEF MÜLLER: **Der endokrine Exophthalmus** 360
K. MICHALZIK: **Zur prä- und postoperativen Behandlung bei gynäkologischen Operationen** 365
V. BRAUN: **Der Priapismus und seine Behandlung** 367

Therapeutische Mitteilungen

B. MALAMOS u. S. D. MOULOPOULOS: **Über den Einfluß von Hydrazinophthalazinpräparaten auf den Leberkreislauf** 371
D. JORKE, R. A. KUHN u. A. HANUSCH: **Stoffwechselwirkungen des lipotropen Pankreasfaktors bei Diabetikern** 373
HANS KELLER: **Zur Systematik der medikamentösen Parkinsontherapie** 376

Technik

TH. v. UEXKÜLL u. F. KILLING: **Ein Apparat zur fortlaufenden unblutigen Registrierung von Puls und Blutdruck** 380

Fragekasten

W. BICKENBACH: **Uterusgeräusche während der Schwangerschaft** 382
H. KALK: **Passagerer Aszites** 382
PETER MARQUARDT: **Wirkung „lipotroper" Medikamente** 382
M. RATSCHOW: **Arteriosclerosis obliterans vom Oberschenkeltyp** 383

REFERATE

Kritische Sammelreferate

WERNER GLOGGENGIESSER: **Pathologische Anatomie** 383
F. KOELSCH: **Arbeitsmedizin** 388
P. SCHWEIER u. P. BAUMÜLLER: **Pädiatrie** 392

Fortsetzung auf der Lasche

DOMINAL®
Psychosedativum
DOMINAL® FORTE
Neuro- und Psycholepticum
N-(3-Dimethylamino-propyl)-thiophenylpyridylamin-hydrochlorid · Bräuer
Schneller Wirkungseintritt
Gute Verträglichkeit
• Beruhigung überschießender vegetativer Regulationen
• Dämpfung psychomotorischer Erregungen
• Potenzierung von Narkotica und Analgetica
Ampullen · Dragées · Tabletten
Neu: Suppositorien · Tropfen
HOMBURG
CHEMIEWERK HOMBURG AKTIENGESELLSCHAFT, FRANKFURT/MAIN

OHIO STATE UNIVERSITY
MAR 18 1959
LIBRARY

ALBOTHYL
FLUOR-TABLETTEN

1 Tablette enthält: ALBOTHYL® 90 mg
Stilben 0,05 mg · Sacch. lactis 750 mg

FRAUEN

haben manchmal Sorgen, die im hygienischen Bereich liegen, und häufig ist es ein hartnäckiger Fluor, der sie zum Arzt führt.

Mit den neuartigen ALBOTHYL-Fluor-Tabletten werden Sie in der Mehrzahl der Fälle einen guten therapeutischen Erfolg erzielen.

Indikationen

- Symptomenkomplex des Fluor vaginalis mit seinen Begleit- und Folgezuständen, wie Reizerscheinungen und Epitheldefekte der Vagina
- Vaginitis, besonders bei sogenannter „vegetativer Ovarialinsuffizienz" geschlechtsreifer Frauen
- alle durch Hypofollikulinämie hervorgerufenen vaginalen Läsionen
- Kolpitis senilis
- vaginale Ergänzungstherapie bei Hypo-, Oligo- oder Amenorrhoe

BYK

BYK-GULDEN · KONSTANZ

Münchener Medizinische Wochenschrift

Schriftleitung: **Hans Spatz** und **Walter Trummert**, München 38, Eddastraße 1 / Verlag: **J. F. Lehmann**, München 15, Paul-Heyse-Straße 26/28
Der Verlag behält sich das ausschließliche Recht der Vervielfältigung, Übersetzung und Verbreitung der veröffentlichten Beiträge vor

MÜNCHEN, 27. FEBRUAR 1959 — 101. JAHRGANG · HEFT 9

FORSCHUNG UND KLINIK

Aus der Neurologischen Universitätsklinik und aus den Laboratorien der Stiftung zur Erforschung der spinalen Kinderlähmung und der multiplen Sklerose Hamburg-Eppendorf (Prof. Dr. med. *H. Pette)*

Pathologie und Pathophysiologie der bulbären Form der Poliomyelitis*)

von H. PETTE

Zusammenfassung: Die Vielheit von Zentren motorischer, sensibler und vegetativer Zellelemente in der Medulla oblongata macht verständlich, daß die bulbäre Form der Polio klinisch keine Einheit ist. Reine Symptomenbilder kommen im allgemeinen nur zu Beginn des Lähmungsstadiums vor. Zum wirklichen Verständnis der bulbären Polio gehört eine genaue Kenntnis der Anatomie und Physiologie der Zentren in der Medulla oblongata. In Fällen, wo die Medulla oblongata primär schwer vom Virus befallen wird, kann es infolge von Zirkulationsstörungen zu einer weiteren Parenchymschädigung, vor allem im Bereich des Vaguskernes und der Substantia reticularis, kommen. Diese Gefahr besteht auch, wenn die künstliche Atmung unsachgemäß durchgeführt wird. Die Schaltung der funktionell aufeinander abgestimmten Zentren in der Medulla oblongata auf den Hypothalamus garantiert ein großes Maß von Reserven und damit eine beachtliche Fähigkeit des Organismus zur Anpassung an einen Defekt. Kurze Besprechung der Kennzeichen der zentralen und spinalen Form der Atemlähmung in klinischer und pathophysiologischer Sicht. Die Behandlung der bulbären Polio ist eines der kompliziertesten Probleme auf dem Gesamtgebiet der Medizin. Die Umstellung vom Tankrespirator auf die intratracheale Beatmung hat die Letalität bei dieser Krankheitsform erheblich gesenkt. Immerhin behält der Tankrespirator seine Bedeutung für die trockene Form der bulbären Polio, während bei der feuchten Form mit ihren mannigfachen Komplikationsmöglichkeiten die intratracheale Beatmung den Vorzug verdient.

Summary: The multitude of centres of motor, sensory, and vegetative cellular elements in the medulla oblongata explains that the bulbar form of poliomyelitis is no unity from the clinical point of view. Clinical pictures with clear symptoms occur, in general, only in the commencement of the paralytic stage. An accurate knowledge of the anatomy and physiology of the centres of the medulla oblongata is necessary for a full comprehension of the bulbar form of polio. In those cases where the medulla oblongata is primarily heavily infested by viruses, a further impairment of parenchyma due to circulatory disturbances may occur chiefly in the region of the vagal nucleus and of the reticular substance. This danger is also imminent, when the artificial respiration is incorrectly performed. The connection of functionally adapted centres in the medulla oblongata with the hypothalamus guarantees a large amount of reserves and thereby a remarkable capacity of the organism to adapt itself to a deficiency. The characteristics of the central and spinal form of respiratory paralysis are briefly discussed from the clinical and pathophysiological view-point. The therapy of the bulbar form of polio is one of the most complicated problems in the whole medical field. The change from the iron lung to intratracheal respiration has considerably lowered the mortality of this form of the disease. All the same, the iron lung maintains its significance for the dry form of bulbar polio, whereas in the therapy of the moist form with its manifold potential complications the intratracheal respiration is preferable.

Résumé: La multiplicité des centres d'éléments cellulaires moteurs sensibles et végétatifs situés dans la medulla oblongata fait comprendre que la forme bulbaire de la polio ne constitue pas une unité du point de vue clinique. En général les tableaux de symptômes purs n'apparaissent qu'au début du stade de la paralysie. Pour comprendre vraiment la polio bulbaire il faut une connaissance exacte de l'anatomie et de la physiologie des centres de la medulla oblongata. Dans les cas où la medulla oblongata subit une atteinte primitive grave du virus, il peut se produire, par suite de troubles circulatoires, une autre lésion du parenchyme, surtout dans la région du noyau vagal et de la formation réticulaire blanche et grise. Ce danger existe également lorsque la respiration artificielle n'est pas exécutée avec toute la technique requise. La connexion des centres de la medulla oblongata, règlés les uns sur les autres du point de vue fonctionnel, avec la tige pituitaire, garantie de nombreuses réserves et partant une faculté considérable de l'organisme de s'adapter à un vice. L'auteur consacre une courte discussion aux caractères propres de la forme centrale et spinale de la paralysie respiratoire envisagée dans la perspective clinique et pathophysiologique. Ce traitement de la polio bulbaire représente un des problèmes les plus compliqués de la médecine. Le passage du «Poumon d'acier» à la respiration assistée a considérablement abaissé la létalité de cette forme de maladie. De toute façon, le «Poumon d'acier» conserve son importance pour la forme sèche de la polio bulbaire tandis que pour forme humide avec ses multiples possibilités de complication la respiration assistée mérite la préférence.

Die bulbäre Form der Polio ist weder klinisch noch anatomisch eine Einheit. Dies erklärt sich aus der Vielheit von Zentren motorischer, sensibler und vegetativer Zellelemente, die in der Medulla oblongata nahe beieinanderliegen und in enger Korrelation zueinander stehen. In Abhängigkeit von der Intensität und Extensität des Prozesses ist das klinische Bild sehr verschieden. Reine Symptomenbilder, die ihre Entstehung dem Befall bestimmter Zentren verdanken, sind selten. Wir beobachten sie nur zu Beginn des Lähmungsstadiums; innerhalb weniger Stunden kommt es aber meist zu Mischbildern.

*) Referat erstattet auf dem 5. Symposion der Europäischen Vereinigung zur Bekämpfung der spinalen Kinderlähmung in Madrid am 30. Sept. 1958.

Die hohe funktionelle Wertigkeit jedes einzelnen motorischen und sensiblen Kernes, vor allem der Sitz der Regulationszentren vegetativer Funktionen in der Medulla oblongata, schließlich noch die Tendenz zu Komplikationen seitens der Lunge und des Magen-Darm-Traktus machen verständlich, daß die Letalität bei diesen Krankheitsformen trotz weitgehender technischer Vervollkommnung unserer therapeutischen Möglichkeiten auch heute noch sehr hoch ist. Etwa 90% der in der ersten Woche an Polio sterbenden Kinder und auch Erwachsenen hatte eine bulbäre Krankheitsform.

Wenn auch bereits *Wickman* 1905 über histologische Befunde in der Medulla oblongata und im Zwischenhirn berichtet hat, so ist doch erst viel später die bulbäre Krankheitsform systematisch klinisch und anatomisch analysiert worden. Diese Analyse hat die Voraussetzungen für erfolgversprechende therapeutische Maßnahmen geschaffen. Besonders erwähnt seien die klinischen und anatomischen Studien von *Baker* und *Mitarb.* in Minnesota an einem Krankengut von mehr als 100 Fällen und die histologischen Befunde meines Mitarbeiters *Kalm* bei einem Sektionsmaterial von 29 Fällen, bei denen die Medulla oblongata zum größten Teil in Stufenschnitten untersucht wurde.

Zum wirklichen Verständnis der Klinik der bulbären Krankheitsform gehört eine genaue Kenntnis der Anatomie und der Physiologie der Zentren in der Medulla oblongata. Die sehr komplizierte Problematik kann hier nur in großen Zügen gestreift werden. Aufschlußreich waren die experimentellen und klinisch-physiologischen Studien von *Pitt, Magoun* und *Ranson, Lumsden, Whittenberger, Rhodes, Wilson, Rossier, Galloway* u. a., die einer Funktionsanalyse der einzelnen Kerngebiete bezüglich Atmung und Kreislauf galten. Die Arbeiten weiterer Autoren *(Lassen, Neukirch, Engström, Aschenbrenner* u. *Dönhardt, Bock, Fanconi u. Mitarbeiter, Debré, Thieffry, Mollaret* u. a.) haben sehr zum Verständnis der Funktionsstörungen bei Polio-Atemgestörten beigetragen. — Andererseits haben die speziell bei der Polio durchgeführten neurohistologischen Untersuchungen vielfach erst den von den Physiologen aufgestellten Lehren eine anatomisch gesicherte Basis gegeben.

Die wichtigsten Zentren sind das In- und Exspirationszentrum in der Substantia reticularis. Die großen ventromedialen Zellen der Substantia reticularis bilden die Zentrale der Kreislaufregulation, während die kleinen ventrolateralen Zellen für die Atmung verantwortlich sind. Das Atmungszentrum hat Verbindungen zu den Kernen des 5., 7. und des 9.—12. Hirnnerven, von denen alle an der Atmung beteiligten Muskeln des oberen Respirationstraktus versorgt werden. Bei der Eupnoe wird nur die Pharynx-Larynx-Muskulatur in Anspruch genommen, anders bei einer schwer gestörten Atmung, wo sämtliche von den eben aufgeführten Nerven versorgten Muskeln in Aktion treten.

Die Zentren von Kreislauf und Atmung liegen am Boden des 4. Ventrikels. Übergeordnete Zentren für diese Funktionen ziehen sich vom mittleren Hypothalamus kaudalwärts über den ganzen Bulbus hin. Die Zentren dieser Region sind zuständig für Einzelfunktionen: Inspiration, Exspiration, Speichel- und Schleimsekretion, Blutdruckregulierung. Infolge zahlreicher Schaltungen dieser funktionell aufeinander abgestimmten Zentren ist eine sinngemäße Gesamtleistung garantiert. Oberhalb der bulbären Zentren liegen im Hypothalamus Zentren, die organisatorischen Zwecken dienen, sie fassen die verschiedenen Funktionssysteme zu Systemaggregaten zusammen *(W. R. Hess).* Auf diese Weise kommt es zu einem stufenförmigen Aufbau der vegetativen Funktionen und damit zu einer weitgehenden Sicherung lebenswichtiger Vorgänge. Dieser Aufbau der vegetativen Funktionen und Regulationen garantiert ein großes Maß von Reserven bei allen Lebensvorgängen, er erklärt auch im Falle einer prozeßbedingten Störung innerhalb des vegetativen Systems die Fähigkeit des Organismus zur Anpassung an einen Defekt.

Die Art der Gewebsschädigung bei der bulbären Polio ist die gleiche wie in den Vorderhörnern des Rückenmarkes. Pathophysiologisch liegen die Verhältnisse aber deswegen komplizierter, weil es in Fällen, wo die Medulla oblongata primär schwer vom Virus befallen wird und es zu Neuronophagien größeren Ausmaßes gekommen ist, ein Circulus vitiosus einsetzt, der zu einer Anoxie medullärer Zentren und damit zu einer weiteren Parenchymschädigung und dies bis zu Erweichungsvorgängen führen kann, vor allem im Bereich des Vaguskernes und der Substantia reticularis. — Daß diese Veränderungen besonders bei Fällen, die künstlich beatmet worden sind, und wohl nicht selten als Folge einer unsachgemäßen Beatmung vorkommen, sei ausdrücklich vermerkt. Histologisch ist es meist nicht möglich, zu entscheiden, ob die Gewebsnekrose durch eine virale Invasion allein oder durch Schädigung infolge einer CO_2-Intoxikation entstanden ist.

Bei Befall des Vaguskernes kommt es zu erschwertem Sprechen und Schlucken, gleichzeitig zu einer Störung der Herztätigkeit (Tachykardie). Eine rasch zunehmende Verschleimung kann zu Asphyxie und zu sekundären Kreislaufstörungen mit weiteren Komplikationen führen. Bei Befall der Substantia reticularis kommt es zu Störungen der Atmung in verschiedenster Form; bald ist sie verlangsamt, bald beschleunigt, stets aber unregelmäßig. Störung der Koordination von Interkostal- und Zwerchfellatmung führt schließlich zu einer Anarchie der Atmung *(Thieffry).* Gelingt es nicht, durch eine geeignete Beatmung dem Organismus genügend Sauerstoff zuzuführen, wird der Kranke delirös, somnolent und schließlich komatös. Werden neben den ventrolateralen Zellen der Substantia reticularis auch die ventromedialen ergriffen, so kommt es zu schweren Zirkulationsstörungen: Der Puls wird stark beschleunigt, unregelmäßig, der Blutdruck sinkt ab, die Haut wird kühl, zyanotisch, Schweißausbrüche künden den allgemeinen Kollaps und das schnelle Ende an; dabei kann die Temperatur hypertherm werden. Bei einer kombinierten Störung der Kreislauf- und Atemregulation droht das Lungenödem als schwerste Komplikation. In diesen Fällen haben wir vollauf das Recht, von einer zentralen Form der Polio zu sprechen im Gegensatz zu den Fällen, bei denen eine falsche künstliche Beatmung ein ähnliches Syndrom erzeugen kann. Hier wäre bei richtiger Beatmung vielleicht Hilfe möglich gewesen.

Da der Prozeß im Bereich der vegetativen Zentren oralwärts abnimmt, wird verständlich, daß in weniger schweren Fällen die Regulationsstörungen vegetativer Funktionen, wie Schlaf-Wach-Störungen, Beeinträchtigung der Blasen-Darm-Tätigkeit, Bewußtseinsstörungen stark zurücktreten hinter den Atem- und Kreislaufstörungen und auch nur kurze Zeit anhalten.

Grundsätzlich können wir bei der Polio zwei Formen der Atemstörung unterscheiden: eine spinale und eine zentrale. Bei der spinalen Form sind die Segmente von C 3 an abwärts mehr oder weniger schwer in den Prozeß einbezogen, es können alle am motorischen Akt der thorakalen Atmung beteiligten Muskeln in der Funktion geschädigt sein. Freilich lehrt das histologische Präparat, daß bei den schweren Krankheitsformen der Prozeß niemals oberhalb des Zervikalmarkes Halt macht, sondern stets auf die Medulla oblongata und damit auf die Zentren der Atmungs- und Kreislaufregulation sowie auf die Kerne der Nn. IX—XII übergreift. Gleiches gilt umgekehrt für die zentrale Form der Atemlähmung, insofern hier der Prozeß auch die spinalen Segmente mehr oder weniger schwer befällt. Freilich trifft letzteres nicht in gleicher Häufigkeit zu, da bei schwerem Befall der Relugationszentren in der Medulla oblongata der Tod meist eintritt, noch ehe es zu einer massiven Auswirkung des Prozesses im Rückenmark gekommen ist.

Die anatomisch fundierte Aufteilung in spinale und zentrale Form der Atemstörung wird, wie unschwer zu erkennen, der Klinik nur bedingt gerecht. Meist ist die Störung gemischt, wobei bald mehr die spinale, bald mehr die zentrale Form vorherrscht. Hinzu kommt, daß die Respirationsstörung, welcher Genese sie auch sei, stets Komplikationen mannigfacher Art, auf die später eingegangen werden soll, zur Folge hat.

Der Minneapolisarbeitskreis um *Baker* ist schon 1949 zu der Erkenntnis gekommen, daß die bulbäre Polio nicht eine

Krankheitseinheit ist, vielmehr aufgeteilt werden muß in eine Vielzahl von klinischen Syndromen, artmäßig jeweils bestimmt durch die Lokalisation und Akzentuation des Prozesses. *Kalm* hat gezeigt, daß bei den tödlich geendeten Fällen der Prozeß fast immer über alle Teile des ZNS, die als Prädilektionsstellen bekannt sind, verteilt ist, vom Sakralmark bis zum Großhirn aufwärts, allerdings ist der Prozeß quantitativ sehr unterschiedlich.

Mit Recht bezeichnet *Lassen* die Behandlung der bulbären Polio als eines der verwickeltsten Probleme auf dem Gesamtgebiet der Medizin, offenbaren sich doch hier die Wechselbeziehungen zwischen zentralen Störungen von Atmung und Kreislauf in einer bisher nicht gekannten Weise. Bald ist es eine mangelhafte unzureichende Atmung infolge Parese der Atemmuskulatur oder infolge Verlegung der Atemwege mit Atelektasebildung durch Schleimmassen, bald aber auch ist es ein zentrales Versagen der Atmung. In wieder anderen Fällen führt eine Anoxie infolge zentralbedingter Kreislaufschädigung zu einer schweren Funktionsstörung der Atemzentren.

Der Versuch einer Analyse der klinischen Syndrome bei schweren Fällen zeigt, daß die Störungen von Atmung und Kreislauf hinsichtlich ihrer anatomischen Genese nicht voneinander zu trennen sind. Dies sei kurz am Beispiel einer akut einsetzenden Hypertonie aufgezeigt. Wohl in den meisten Fällen ist sie Ausdruck einer CO_2-Retention; andererseits kann es zu einer Hypertonie bei Läsion des Blutdruckzüglerapparates sowohl bei Ausfall afferenter Fasern, die mit Vagus und Glossopharyngicus in die Medulla oblongata gelangen, als auch bei Reizung der Schaltzentren in den bulbären Kernen kommen. Von einem Entzügelungshochdruck kann man deshalb nur dann sprechen, wenn er bei optimalen Atmungsverhältnissen bestehen bleibt. Für die Beurteilung der Situation offenbart sich hier besonders eindrucksvoll die Notwendigkeit einer Beherrschung pathohistologischer und pathophysiologischer Gegebenheiten.

Nur auf einige praktisch wie theoretisch gleich wichtige Phänomene möchte ich noch hinweisen. Die bei künstlicher Beatmung unter O_2-Zusatz oft zu beobachtende frische Gesichtsfarbe vermag einen ausreichenden Gasstoffwechsel vorzutäuschen. Hier kann durch das Ausbleiben einer Zyanose eine tatsächliche Unterventilation maskiert werden, indem die auf eine anscheinend optimale O_2-Konzentration im Blut eingestellte Ventilationsgröße nicht ausreicht, um genügend CO_2 auszuscheiden. Bei mangelhafter Ventilation mit künstlicher Zufuhr von O_2 kommt es erst dann zu einer Zyanose, wenn Komplikationen in Form von Atelektasebildung, Pneumonie oder Kreislaufkollaps einsetzen. Ein stärkerer Abfall des pH im Blut, d. h. eine dekompensierte respiratorische Azidose führt zum Bilde einer schweren Kreislaufdekompensation mit Herzmuskelschädigung. Ein Blutdruckanstieg kann Hinweis auf eine beginnende CO_2-Retention sein. Eine respiratorische Alkalose bei künstlicher Hyperventilation wird dadurch gefährlich, daß sie die Sauerstoffabgabe im Gewebe erschwert und trotz ausreichender Sauerstoffsättigung des Arterienblutes eine Gewebshypoxie begünstigt, die bei Auftreten von Kreislaufstörungen kritisch werden kann. Schließlich sei noch darauf hingewiesen, daß der Kreislauf bei den künstlich beatmeten Poliokranken auch durch die veränderten intrapulmonalen Druckverhältnisse schwer belastet wird. Bei spontaner Atmung sind die intrathorakalen Druckveränderungen sehr klein, bei künstlicher Beatmung hingegen entstehen bedeutende Druckschwankungen, die sich schädigend auf die Zirkulation auswirken können. Bei allen künstlichen Beatmungsverfahren wird die Einatmung durch eine relative Erhöhung des intratrachealen Druckes gegenüber dem Druck, der auf der Körperoberfläche lastet, erzwungen. Diese Druckwelle hemmt den Rückstrom des Blutes zum Herzen durch Kompression der zentralen Venen. Damit wird das Herzminutenvolumen vermindert. Wenn keine ausreichenden Kreislaufkompensationsmöglichkeiten bestehen, ist ein Kollaps unvermeidlich.

Diese kurzen pathophysiologischen und klinischen Bemerkungen führen uns zwangsläufig zu den **therapeutischen Maßnahmen,** gegen die in der Praxis im Grundsätzlichen nicht selten verstoßen wird, genügt doch nicht allein die Kenntnis der besten Apparaturen und ihre Bedienung; nicht minder wichtig ist die Kenntnis der Physiologie und Pathophysiologie auf dem Gebiet der Atmung und des Kreislaufes, vor allem das Wissen um ihre korrelativen Beziehungen. Hierzu noch einige Bemerkungen: Die Pathophysiologie der Atmung zu ergründen ist nur möglich, wenn wir die spirometrischen Befunde, wie *Rossier* schon 1942 formuliert hat, mit den Ergebnissen der arteriellen Blutanalyse zu einer Synthese vereinen. Ausschlaggebend für die Erhaltung des Lebens ist die Fürsorge für eine optimale Beatmung, d. h. eine Beatmung, die dem für die Gewährleistung der Lebensfunktionen erforderlichen richtigen Gasstoffwechsel gerecht wird. Dazu bedarf es einer ständigen Kontrolle der arteriellen p CO_2. Unerläßlich ist, eine adäquate alveoläre Ventilation zu sichern, die ihrerseits eine normale arterielle O_2-Sättigung und eine genügende Ausscheidung von CO_2 garantiert. Eine nicht ausreichende Ventilation kann, um es angesichts ihrer Wichtigkeit zu wiederholen, eine zentrale Störung vortäuschen und vom Unkundigen verkannt werden.

Komplikationen wie Bronchitis, Verschleimung, Atelektasenbildung in der Lunge, Lungenödem, Magenatonie, paralytischer Ileus, Störung des Mineral- bzw. Elektrolythaushaltes u. a. machen ein umfassendes Wissen auf allen Gebieten der inneren Medizin erforderlich. Damit wird die Behandlung einer bulbären Polio in die Gesamtproblematik der Medizin gerückt.

Die jüngst von *Mollaret* herausgestellten, sich meist katastrophal auswirkenden Blutungen in den Gastrointestinaltrakt sind, wie *Mollaret* selbst bemerkt, ein allgemeines auch bei andersbedingten Schädigungen der Medulla oblongata vorkommendes, d. h. also ein nicht für die Polio spezifisches Phänomen.

Die von mir aufgezeigten Störungen bzw. Komplikationen bei bulbärer Polio erfordern, falls sie sachgemäß bekämpft werden sollen, eine komplizierte Laboratoriumsapparatur, wie sie nicht jeder Klinik zur Verfügung stehen kann. Hierzu eine Bemerkung: es kann heute keinem Zweifel mehr unterliegen, daß die weitgehende Umstellung vom Tankrespirator auf die intratracheale Beatmung, wie sie in größerem Ausmaß erstmalig von *Lassen u. Mitarb.* durchgeführt wurde, in nicht zu verkennender Weise die Letalitätsziffer der Fälle mit bulbärer Polio ganz bedeutend gesenkt hat. Dabei gebührt *Engström,* dessen Gerät höchsten Anforderungen gerecht wird, ein besonderes Verdienst. Die mit der intratrachealen Beatmung während der schweren Epidemien in Kopenhagen (1952, *Lassen u. Mitarb.)* und in Stockholm (1953, *J. S. Ström u. Mitarb.)* erzielten Erfolge sind für die Richtigkeit der *Lassen*schen Konzeption der beste Beweis. Wenn ich der intratrachealen Beatmung das Wort rede, so soll damit nicht gesagt sein, daß die Benutzung der eisernen Lunge definitiv überholt ist. Es besteht kein Zweifel, daß diese vor allem für die Behandlung der trockenen Form der Atemlähmung geeignet ist. Wie auch sonst in der Medizin, gilt hier, daß komplizierte Apparaturen nur dann ihren Wert haben, wenn der Betreffende, der sie bedient, über entsprechende Erfahrung verfügt und vor allem die Indikation ihrer Anwendung kennt.

Die gewaltige Problematik, die sich uns hier in pathophysiologischer und therapeutischer Hinsicht offenbart, zwingt dazu, Zentralstellen für die Behandlung von Poliokranken im akuten Stadium zu schaffen, die auch anders erkrankten Menschen (Schlafmittelvergiftung, Landrysche Paralyse, Tetanus u. a.) zugute kommen können. Hierzu aufzurufen, erscheint mir bei kritischer Würdigung meiner Ausführungen unerläßlich. Nicht überall wird es freilich möglich sein, dem Beispiel *Mollarets* zu folgen, der in Auswertung aller physiologischen und pathophysiologischen Erkenntnisse im Claude-Bernard-Hospital in Paris ein vorbildliches Zentrum für atemgelähmte Patienten geschaffen hat. Daß

trotz bester Kenntnis der neuropathologischen und der pathophysiologischen Grundlagen und trotz Beherrschung aller notwendigen technischen Maßnahmen ärztlichem Können Grenzen gesetzt sind, muß sich jeder Arzt bewußt sein.

Wenn auch unser letztes Ziel in der Bekämpfung der Polio die durch die Schutzimpfung vorgeschriebene Prophylaxe sein soll, so dürfen wir doch nicht mit unseren Bemühungen um die Erhaltung des Lebens schwer gelähmter Menschen aufhören, ungeachtet der Frage, ob es immer gelingen wird, ein lebenswertes Leben zu schaffen.

Schrifttumsnachweis beim Verfasser.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. H. Pette, Univ.-Krankenhaus, Hamburg-Eppendorf.

DK 616.988.23 : 616.831.8 - 008.6

Aktive Erweiterung der Herzkammer durch die „vis a fronte"

von G GALLI

Zusammenfassung: Die schon von *Erasistratos* und *Galenos* aufgestellte Lehre von der Druck- und Saugfunktion der Herzkammern wurde von den Italienern *Luciani* und *Stefani* bestätigt, von der neueren deutschen Schule abgelehnt. In den letzten Jahren tritt nun die vom Verf. so genannte „vis a fronte", die Saugkraft der Ventrikel, wieder mehr in den Vordergrund. Nicht die schwachen Vorhöfe bewirken die diastolische Füllung der Kammern, sie können sogar wie beim Flimmern ganz ausfallen, ohne daß der Kreislauf zusammenbricht. Dies beweisende Fälle werden zitiert. Die von dem Münchener Pathologen *Dürck* beschriebenen transversalen Muskelfasern der Arterien, der Aorta und folgerichtig, dem Entwicklungsverlauf entsprechend, auch des Herzens betätigen durch ihre Kontraktion die vis a fronte. Sie unterstehen dem „nervus diastolicus" = vagus und werden durch Strophanthin gefördert.

Summary: The theory of the pumping and sucking function of the ventricles, as established by *Erasistratos* and *Galenos*, was confirmed by the Italians *Luciani* and *Stefani*, but rejected by the modern German conceptions. During recent years, the author's theory of the so-called "vis a fronte", meaning the sucking power of the ventricles, is coming more and more into the foreground. It points out that it is not the weak auricles which effect the diastolic filling of the ventricles. They might even fail, as it occurs during the auricular fibrillation, without resulting in a break-down of the circulation. Cases proving this theory are quoted. *Dürck*, a Munich pathologist, described transversal muscle fibres of the arteries, of the aorta, and according to development, consequently also of the heart. They confirm the "vis a fronte" by their contraction. They are directed by the "nervus diastolicus" = vagus and are promoted by strophanthine.

Résumé: Erasistratos et Galenos avaient déjà enseigné que les ventricules du cœur jouaient le rôle d'une pompe aspirante et foulante. Cette théorie fut confirmée par les Italiens Lucrassi et Stefassi mais rejetée par l'école allemande moderne. Ces dernières années, la puissance d'aspiration des ventricules, ce que l'auteur de la présente étude appelle «vis à fronte» passe de nouveau au premier plan de l'intérêt. Ce ne sont pas les faibles oreillettes qui produisent le remplissage des ventricules au cours de la diastole. L'activité de celles-ci peut même être totalement paralysée comme dans le cas de la fibrillation sans qu'il y ait pour autant interruption de la circulation. L'auteur cite des cas qui le prouvent. Les fibres musculaires transversales des artères, de l'aorte, décrites par le pathologiste de Munich Dürck — et logiquement de cœur également, conformément au cours du dévellopement — provoquent la «vis a fronte» par leur contraction. L'action de ces fibres relèvent du «nervus diastolicus-vagus» et elles sont stimulés par la «strophantine».

I. **Geschichtliche Notizen.** *Erasistratus,* griechischer Arzt, Anatom und Chirurg des dritten Jahrhunderts v. Chr., und der berühmte *Galenos* in Rom experimentierten auch auf dem Gebiet der Kardiologie und kamen sich der richtigen Vorstellung von der aktiven Herzkammererweiterung nahe. Diese uralten Studien erhob der römische Physiologe *Luciani* (1) zum Range einer wissenschaftlichen Lehre, die *Stefani* (2) mit anderen ebenso geistreichen Experimenten bestätigte.

Das Herz, lehrte uns der Meister *Luciani,* funktioniert nicht nur als Druck-, sondern auch als Saugpumpe. Zwei Kräfte stehen ihm zur Verfügung, die „vis a tergo", welche das Blut vorwärts treibt, und eine andere Kraft, welche das Atriumblut in die Kammer ansaugt.

Die Lehre *Lucianis* wurde bis vor kurzem willkürlich ignoriert oder skeptisch aufgenommen. Folgendes negatives Urteil gaben die deutschen Physiologen *Landois* und *Rosemann* ab: „Man hat — der Name *Luciani* wird nicht erwähnt — den Ventrikeln die Fähigkeit zurechnen wollen, sich aktiv zu erweitern. Eine derart aktive Erweiterung kommt jedoch nicht vor." Der Wiener Kardiologe *Wenckebach* drückte sich im gleichen Sinne aus: „Saug- und Pumpwirkung, eine doppelte Funktion kann den Ventrikeln nicht zugesprochen werden." *H. Straub* (3) äußerte sich auch gegen die Lehre *Lucianis.* Er begründete sein Urteil mit der Unmöglichkeit, experimentell einen negativen Druck in den Ventrikeln während der Diastole zu demonstrieren. Der englische Physiologe *Starling* war auch ein Gegner der Lehre *Lucianis.* „The heart during diastole exerts no activ motion on the blood in the veinees."

Vor sechs Jahren habe ich die Lehre *Lucianis* in einer publizierten Vorlesung (4) der Vergessenheit entrissen. Mannigfache Gründe brachte ich vor, welche für die Richtigkeit der aktiven Diastole beweisend sind.

Brecher (5) hat vor zwei Jahren Experimente durchgeführt, welche die Behauptungen von *Straub* widerlegen. Die Negativität des Kammerdruckes ist nicht nachweisbar, wenn man an Tieren mit offenem Mitralisostium experimentiert. Während der Diastole bildet der Vorhof mit der Kammer eine einzige Höhle, und weil die Vorhofswand dünn und nachgiebig ist, fließt leicht das von der aktiven Diastole angesaugte Blut in die Kammer. Es entsteht keine Verminderung des Blutvolumens und deswegen ist keine Drucknegativität nachweisbar. Verhindert man statt dessen die Passage des Blutes durch das Mitralostium — indem man eine Kanüle in die Aurikula einführt und darüber eine feste Schlinge zieht —, kommt sofort eine deutliche Drucknegativität zum Vorschein. *Brecher* hat bei seinen Hunden einen Druckfall von —13 bis —108 mm Wasser beobachtet.

Fowler, Boon und Ferris (6) haben die Experimente *Brechers* wiederholt und bestätigt.

Auch die jetzt häufiger durchgeführten Katheteruntersuchungen von der Arteria radialis über die Aorta in den linken Ventrikel des Menschen weisen keinen negativen diastoli-

schen Kammerdruck nach, eben weil die Experimente nicht anders als bei offenem Mitralisostium durchgeführt werden können.

W. Meesmann (Z. Kreisl.-Forsch. [1958], S. 534) hat die diastolische Saugwirkung an 16 Hunden mit Kathetermanometerversuchen nachgewiesen. *Brecher* (12) unterscheidet außerdem die frontally acting force, die frontal aktive Kraft, welche das Blut in die Ventrikel ansaugt, und eine andere, welche das Blut vorwärts treibt. Diese beiden Kräfte sind „traditionsgemäß" vis a tergo und vis a fronte. Ich möchte den wohl bekannten amerikanischen Physiologen fragen, ob er sich dabei nicht geirrt hat. Vor meiner Veröffentlichung (4) hat, soviel ich weiß, niemand die Benennung vis a fronte verwendet.

II. **„Vis a tergo" und „vis a fronte".** Man hat die Kammerdiastole als Folge der Atriumkontraktion erklären wollen. Die geringe Muskelmasse der Vorhöfe kann offensichtlich keine solche Kraft entwickeln, welche fähig wäre, die mächtige Muskelmasse der Ventrikel auszudehnen. Die Atriumsystole ist außerdem kurzdauernd und wirkt nur während des letzten Teils der Kammerdiastole, wie es das sogenannte präsystolische Geräusch, das mechanische Kardiogramm und das EKG beweisen.

Die Atriumtätigkeit kann sogar vollständig ausfallen, wie es im Vorhofflimmern geschieht, und trotzdem ist die zweite Kraft des Ventrikels, d. h. die „vis a fronte", wie ich sie genannt habe, noch fähig, den Kreislauf leidlich im Stand zu halten, indem sie das Atriumblut in den Ventrikeln ansaugt. Sie kann sogar noch wirken, wenn Stauung in den Lungen entsteht, wie es vorkommt, wenn das Atrium sehr dilatiert ist und deswegen vollständig gelähmt.

Minkowski hat einen derartigen Fall publiziert: Demonstration eines Herzens mit außergewöhnlicher Dilatation des Vorhofes (Münch. med. Wschr. [1904], Nr. 5). Im linken Vorhof waren drei Liter Blut enthalten.

Einen wenn nicht so eklatanten, doch beweisenden Fall habe ich in der von Prof. *Baccelli* geleiteten römischen Med. Univ.-Klinik beobachtet. Auch in diesem Falle war der Vorhof seit Jahren defekt. Die schädlichen Folgen wurden solange Zeit mit Digitalis hingehalten. In unserer Klinik wurde eine deutliche Dilatation des linken Vorhofs mit schwerer Lungenstauung festgestellt. Jede Behandlung war erfolglos. Bei der vom Direktor des Pathologischen Institutes, *Marchiafava*, durchgeführten Autopsie wurden 700 ccm Blut im Vorhof gefunden.

Um den Hörern meiner Vorlesungen die Aktion der „vis a fronte" sofort verständlich zu machen, pflegte ich den Lungen-Vorhof-Ventrikel-Komplex mit einem Fahrzeug zu vergleichen, das zwei Jünglinge, d. h. die „vis a tergo" der Vv. pulmonales und des linken Vorhofes, vorwärts schieben und ein kräftiger Mann, d. h. die „vis a fronte", zieht. Der Mann ist fähig, allein das Fahrzeug weiterzuziehen, sogar an steilen Wegen, wenn die Hilfe der Jünglinge ausfällt. Er kann das leisten, indem er eine tonisierende Substanz einnimmt oder die Belastung des Fahrzeuges vermindert. Ebenso die „vis a fronte"; durch Digitaliskuren und vorsichtige Lebensweise kann man auch schwergeschädigten Mitraliskranken noch helfen.

III. **Die Dürckschen Fasern.** Die Anlage des Kreislaufsystems untersteht während des fötalen Lebens wichtigen Veränderungen. Ein Teil dieses Rohres verwandelt sich in das Kapillarsystem, dessen Blutdruck minimal bleibt. Aus dem anderen Teil entstehen die kleinen und größeren Arterien, die Aorta und das Herz, welche sich, um dem in ihnen progressiv zunehmenden Druck standzuhalten, mit einer steigenden Menge von systolischen Ringfasern bereichern.

Eigenartige transversale Fasern, Antagonisten der vorigen, sind von *Dürck* (7—8) in den Arterien entdeckt worden, welche mit ihrer Kontraktion eine aktive arterielle Diastole hervorrufen. Ring- und Dürcksche Fasern sind hauptsächlich in der Aorta entwickelt, deren Aktion deswegen sehr energisch wirkt. Die Aorta wurde daher ein zweites Herz genannt.

Die Anatomen haben sich wenig für die Dürcksche Entdeckung interessiert und noch weniger bemüht, festzustellen, ob diese Fasern auch im Herzen vorhanden sind. Trotzdem kann man logisch die Anwesenheit der Dürckschen Fasern auch im Herzen postulieren, weil das Herz aus demselben Rohr wie die Arterien entsteht und seine Funktion jener der Arterien gleich ist. Weiter unten werde ich den Erklärungswert dieses Postulats hervorheben.

IV. **Die T-Zacke.** Je mehr die Herzfrequenz steigt, desto kürzer wird die Herzpause. Die P-Zacke nähert sich immer mehr der T-Zacke (s. Diagramm Nr. 1). Wenn das Herzjagen

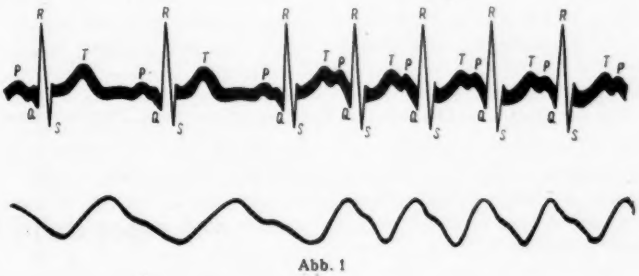


Abb. 1

sehr ausgeprägt ist, verschmelzen die beiden Zacken in eine einzige und „die Vorhöfe" — das hat ein angesehener Kardiologe veröffentlicht (9) — „können ihren Inhalt nicht mehr in die Kammer entleeren, weil sich die Kammern noch in Kontraktion befinden. Der Vorhofinhalt wird dann in die Venen zurückgeworfen". Unannehmbar diese kategorische Behauptung; das Leben ist nicht mehr möglich, wenn das Blut in die Kammer nicht mehr einfließt. Der Blutkreislauf kann noch leidlich funktionieren, auch während des tachykardischen Anfalles. Eine gewisse physische Tätigkeit ist noch möglich.

Patienten, deren Ekg eine deutliche Annäherung der P-Zacke an T zeigten, sind von Hause zu Fuß in mein Sprechzimmer gekommen, um eine prompte Hilfe zu erbitten. Bekanntlich können Maßnahmen, die den Vagus erregen, wie der Bulbus- und Karotisdruck, den Anfall schagartig kupieren.

Auch während des tachykardischen Anfalles wird eine gewisse Blutmenge in die Kammer eingesaugt, weil Zacke P und Zacke T, wenn auch verschmolzen, nicht kontrastieren. T ist das visible Zeichen der aktiven Kammerdiastole und P der Atriumsystole (s. Diagramm Nr. 2). Die Strecke Q bis T versinn-

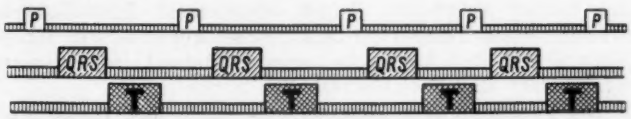


Abb. 2: P bis Q Vorhofteil. Q bis T Kammerteil, welcher durch Kontraktion der Herzringfasern die Ventrikelsystole hervorruft. T bis P durch Kontraktion der Dürckschen Fasern wird die Herzdiastole hervorgerufen, d. h. die aktive Kammererweiterung. Atriumpause von Q bis P. Pause des ersten Teils der Hauptgruppe S bis Q. Pause des zweiten Teiles der Hauptgruppe vor dem Ende T bis zum folgenden T. Diese Pausen werden bedeutend kürzer, je mehr die Zacke P der Zacke T sich nähert.

bildlicht die Kammersystole. Eine solche Interpretation wurde schon längst von *Capuani* (10) und *Galatà* (11) angenommen als die beste und die einzige, welche die Möglichkeit des Lebens auch während der Herzjagensanfälle erklärt.

V. **Therapeutische Schlüsse.** Der Vagus ist, wie *Luciani* und *Stefani* gelehrt haben, ein nervus diastolicus, welcher eine spezifische diastolische Führung des Herzens besitzt. Digi-

talis — haben außerdem diese Forscher demonstriert — steigert und verlängert jahrelang die Wirkung des Vagus, wie es viele Fälle der internationalen Literatur beweisen. Trotz deutlicher Mitralklappenverengungen haben Frauen lange gelebt, manche über 70 Jahre; einige haben Kinder bekommen und sie genährt.

Strophanthus wirkt spezifisch auf die Herzsystole. Entstehen systolische Herzschwächezeichen, wie Lungenstauung und niederer Blutdruck in der Aorta bzw. in den Koronarien und im Myokard, fördern die endovenösen Strophanthineinspritzungen die Koronardurchblutung und damit auch die vis a fronte. Diese Tatsache findet man angedeutet in der oben zitierten, vor kurzem erschienenen Arbeit von *Brecher* (12). Er betont, daß kräftige Kammersystolen auch die vis a fronte verstärken; das geschieht durch die postulierten Dürckschen Herzfasern. Um alles zusammenzufassen: die Lehre *Lucianis* ist nicht nur rein wissenschaftlich und historisch interessant, sie verdient auch vom praktischen Standpunkt aus verallgemeinert zu werden.

Schrifttum: 1. Luciani: Attività della diastole cardiaca, Riv. clin. Bologna, 74 (1871), S. 76. — 2. Stefani: Attività della diastole, Ferrara (1891). — 3. Straub, H.: Dynamik des Säugetierherzens. Dtsch. Arch. klin. Med. (1916), S. 121. — 4. Galli: Stenosi mitralica e diastole attiva, Rass. clin. Acient. (1951), 4—5. — 5. Brecher: Experimental evidence of ventricular diastolic suction, Circulat. res., 5 (1956), Vol. 5. — 6. Fowler, Boon, Ferris: Systolic and diastolic pressure relationships in the isolated ratheard, Circulat. res. (1957), S. 485. — 7. Dürck: Neue Faser, Virchows Arch. Path. Anat., 189, Heft 4. — 8. Barück: Über Verh. der Dürckschen Faser. Wien. med. Wschr. (1914), S. 48. — 9. Boden: Electr. cardiogr. f. d. ärztl. Praxis. — 10. Capunal: Interpretazione dell onda T, Cuore e circol. (1935). — 11. Galata: Interpretazione dell onda T, Cuore e circol. (1945). — 12. Brecher: Critical rewiew of recent Work on ventricular diastolic suction, Circulat. res., 6 (1958).

Anschr. d. Verf: Prof. Dr. med. G. Galli, Como, via Volta 46.

DK 612.173.4

Aus der städt. Frauenklinik und Hebammenlehranstalt Braunschweig (Direktor: Dr. med. *K. Evelbauer*)

Ureterabriß bei krimineller Abtreibung

von EMILIO BEYER

Zusammenfassung: Es wird über eine kriminelle Abtreibung berichtet, bei der es neben einer Uterus- und 2 Darmperforationen zu einem rechtsseitigen Ureterabriß kam. Die operative Versorgung erfolgte durch eine abdominale Uterusexstirpation mit rechten Adnexen und Ureterknotung nach *Stoeckel*. Die Darmperforationen wurden trotz intensiver Suche bei dieser Operation nicht gefunden. Nach anfänglichem Wohlbefinden der Pat. mußte nach 6 Tagen wegen eines Ileus eine erneute Operation durchgeführt werden, die die Pat. jedoch nur 11 Stunden überlebte.

Kurze Diskussion der diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen.

Summary: The author reports upon a criminal abortion during which the uterus was perforated, the intestine twice perforated, and the right ureter was torn off. The surgical operation consisted of abdominal extirpation of the uterus including the right adnexa and knotting of the ureter according to the method of *Stoeckel*. In spite of an intensive search during the operation the perforations of the intestine could not be found. To begin with the patient was in good condition, however, 6 days later, another operation for ileus had to be carried out. This final operation the patient survived for only 11 hours.

Diagnostic and therapeutic measures are briefly discussed.

Résumé: L'auteur rapporte un cas d'avortement criminel. Outre une perforation de l'utérus et deux perforations intestinales, il a provoqué une rupture de l'uretère droite. Le traitement opératoire a consisté en une extirpation abdominale de l'utérus et des annexes droites et ligature de l'uretère de Stoeckel.

Malgré une recherche intensive pendant l'opération, il n'a pas été possible de découvrir la perforation intestinale. Après une amélioration initiale la malade dut être opérée d'un ileus 6 jours plus tard, mais elle ne survécut que 11 heures à l'opération.

Suit une brève discussion sur les mesures diagnostiques et thérapeutiques.

Eine 35j. Frau, Mutter von zwei Kindern, die nie ernstlich krank war, wurde mit Schmerzen im Unterleib und einer Genitalblutung aufgenommen. Sie gab an, eine Seifenspülung mit einer Mutterspritze selbst durchgeführt zu haben, da sie schwanger sei und das Kind nicht austragen wolle.

Die Untersuchung zeigte eine Pat. in einem mäßigen AZ mit blasser Hautfarbe, jedoch ausreichend durchbluteten Schleimhäuten. Temperatur 36,2°, Pulsfrequenz 88/min. Internistisch fand sich kein pathologischer Befund, insbesondere waren Herz- und Kreislaufverhalten normal.

Die gynäkologische Untersuchung ergab eine starke Abwehrspannung im Unterleib, rechts mehr als links. Der Uterus entsprach in seiner Größe einer Schwangerschaft des dritten Monats, er war derb, sehr dolent und befand sich in Streckstellung. Der MM war für einen Finger eingängig, die Adnexgegend rechts sehr schmerzhaft, eine Resistenz nicht tastbar. Vom Douglas-Raum wölbte sich eine stark empfindliche Resistenz vor. Das rechte Parametrium erschien induriert, dolent, das linke frei. Die Spekulumeinstellung zeigte einen quergestellten MM mit einem Emmet-Riß nach rechts hinten. An der vorderen Muttermundslippe fanden sich seitlich reichend mehrere Abschürfungen, die mäßig bluteten. Um den MM herum waren fünf kleine rißartige Verletzungen zu sehen, die kaum bluteten. Das vordere Scheidengewölbe wies eine ca. 2,5 cm lange Wunde auf, die stark blutete und etwa 2—3 cm tief reichte, wie durch vorsichtige Sondierung festgestellt wurde. Der K-Urin war klar.

Die Diagnose einer kriminellen Abtreibung war damit bestätigt. Es bestanden jedoch erhebliche Zweifel an den Angaben der Pat., da mit einer sog. Mutterspritze wohl ebenfalls perforierende Verletzungen gesetzt werden können, wie wir in einem anderen Falle sahen, diese jedoch größer und nicht so scharf begrenzt sind. Eine Uterusperforation mußte auf jeden Fall ausgeschlossen werden. Da außerdem der stark blutende Scheidenriß versorgt werden mußte, wurde eine Evipannarkose begonnen.

Nach Naht des Risses führten wir eine vorsichtige Uterussondierung durch. Die Sondenlänge betrug links 10 cm, rechts ventral glitt die Sonde im Fundusbereich ohne jeden Widerstand durch eine Öffnung hindurch. Daraufhin wurde der Entschluß zur Operation gefaßt. Unter Weiterführung der Narkose mit einem Lachgas-Äther-Sauerstoff-Gemisch sowie Anlegen einer Infusion wurde folgender Befund in der eröffneten Bauchhöhle festgestellt:

In der Bauchhöhle fanden sich mindestens 500,0 ml Blut. Der faustgroße Uterus wies neben dem rechten Tubenabgang eine für einen Finger durchgängige Perforation auf. Die rechte Tube war dicht unterhalb des Fimbrientrichters durchtrennt;

dieser hing am Lig. susp. ovarii. Unterhalb des Fimbrientrichters war eine ca. fünfmarkstückgroße Verletzung im Peritoneum parietale zu sehen, aus der der durchtrennte rechte Ureter ca. 3 cm lang herausrägte. Im Bereich des rechten Parametriums sowie des Blasenperitoneums fanden sich große Hämatombildungen.

Es wurde eine abdominale Uterusexstirpation mit Entfernung der rechten Adnexe durchgeführt. Der Versuch, die Ureterenden zu vereinen, mißlang, da diese zu zerfetzt waren und nicht ohne Spannung zusammengeführt werden konnten. Aus diesem Grunde wurde eine Ureterknotung nach *Stoeckel* durchgeführt und zur Sicherheit distal des Knotens eine Perlonligatur gelegt. Bei der Inspektion des Darmes wurde keine Verletzung gefunden. Die Auffüllung der Harnblase zeigte, daß sie unverletzt war.

Die stationäre Behandlung erfolgte mit Infusionen, Herz- und Kreislaufmitteln sowie Antibiotika. Es traten postoperativ lediglich geringfügige subfebrile Temperaturen auf, die Pulsfrequenz betrug zwischen 100 und 110/min.

Die Pat. gab jetzt zu, daß mehrere Stunden vor der Aufnahme von einem Arzt ein Eingriff vorgenommen worden war. Dieser wurde auf dem Küchentisch mit zahlreichen Instrumenten ohne Narkose und ohne Spekulumeinstellung durchgeführt. Was im einzelnen gemacht wurde, war ihr nicht bekannt.

Am vierten postoperativen Tag verschlechterte sich das anfangs gute Kreislaufverhalten, und es traten die Zeichen eines Ileus auf. Dieser konnte nicht behoben werden. Der Rest-N stieg bei anfangs guter Ausscheidung auf 110 mg% an. Außerdem bestand eine Peritonitis. Aus diesem Grunde wurde der Entschluß zu einer zweiten Operation (sechs Tage nach der ersten) gefaßt.

Bei dieser Operation fanden sich mäßig geblähte Darmschlingen und im mittleren Dünndarmbereich nach intensiver Suche zwei linsen- und zehnpfennigstückgroße Darmperforationen. Diese wurden übernäht. Im Bereich der beteiligten Darmschlingen bestand eine lokalisierte Peritonitis. Es wurde Achromycin instilliert und eine vaginale und abdominale Drainage angelegt. Die Pat. starb aber elf Stunden nach der Operation unter den Zeichen des Kreislaufversagens.

Auszug aus dem gerichtlichen Sektionsprotokoll*)

Die Darmschlingen sind zum größten Teil verklebt, gebläht und gegeneinander abgeknickt. Im unteren Drittel des Dünndarms ist dieser nicht gebläht und bläulich verfärbt. Hier befinden sich zwei übernähte Darmpartien. In der Umgebung ist eine weitere Öffnung des Darmlumens zu sehen, die sich an der Stelle befindet, wo das Drain den Darm zusammendrückte. Es befinden sich nur wenige gelbliche und kotige Beläge. Im Bereich der Perforationen ist das Lumen nicht erweitert, die Schleimhaut angedaut. Die Gebärmutter und rechte Adnexe fehlen.

Die Fettgewebskapsel der Nieren ist spärlich entwickelt, die Faserkapsel leicht abziehbar. Die Nierenoberfläche ist glatt, ihre Beschaffenheit im ganzen mittelfest. Auf der Schnittfläche blasse, gelbliche Verfärbung der Rinde. Das rechte Nierenbecken ist etwas erweitert, die Schleimhaut weiß. Das linke Nierenbecken ist regelrecht. Der rechte Harnleiter ist im unteren Drittel unterbrochen, geknotet und unterbunden, die Lichtung bis dorthin etwas erweitert. Der bis zur Blase reichende Teil ist 9 cm lang. Der linke Harnleiter ist regelrecht.

Der Tod ist durch Herz- und Kreislaufversagen infolge Darmlähmung, die durch eine Peritonitis hervorgerufen wurde, eingetreten.

*) Patholog. Institut der Stadt Braunschweig; Chefarzt Dr. Markworth, Obduzent Dr. Faust.

Ein Ureterabriß bei einem Abtreibungsversuch ist ein sehr seltenes Ereignis, das in seinen Folgen um so schwerwiegender ist, je später die Pat. in klinische Behandlung kommt. In unserem Fall dürften über vier Stunden bis zur Klinikaufnahme verstrichen sein. Kostbare Zeit verging noch durch die falschen Angaben der Pat., auf die man jedoch erfahrungsgemäß bei allen Abtreibungen gefaßt sein muß.

Wesentlich ist bei einem derartigen Fall die Durchführung einer Uterussondierung. Die bei der Spekulumeinstellung sichtbaren Verletzungen hätten auch auf vaginalem Wege versorgt werden können. Hätte man sich hiermit begnügt und der Pat. die von ihr fälschlich zugegebene Seifenspülung geglaubt, wären die schweren intraabdominellen Verletzungen unerkannt geblieben. Die vorsichtig durchgeführte Sondierung des Uteruskavums, die auch *Bardenhewer* fordert, ermöglicht es, mit großer Sicherheit eine Perforation festzustellen oder auszuschließen. Die Gefahr einer Perforation durch die Sondierung ist sehr gering. Sollte dieses Ereignis ausnahmsweise doch einmal eintreten, so kann in den meisten Fällen, da streng aseptisch gearbeitet wird, abgewartet und konservativ behandelt werden.

Tragisch war in unserem Fall, daß die Darmverletzung nicht gefunden wurde. Es ist eine bekannte Regel, daß, wo eine Uterusverletzung ist, auch noch andere Verletzungen sein können. So fordert *Howkins* bei Uterusperforationen die Inspektion des Darmes vom Magen bis zum After. Trotzdem kann die Entdeckung kleiner Darmverletzungen durch sofortige Verklebung der Serosa schwierig oder unmöglich sein, wie wir es leider erlebten. — Daß die Gabe von Antibiotika die Symptome einer Peritonitis längere Zeit verschleiern kann, ist eine unerwünschte Wirkung dieser sonst so segensreichen Medikamente.

Zu einer Ureterknotung nach *Kawasoye-Stoeckel* entschlossen wir uns, da einmal eine Vereinigung der Ureteren wegen der Zerfetzung nicht möglich war, andererseits eine Nephrektomie für die Pat. als ein zu großer Eingriff erschien. Wie die Sektion ergab, war die Knotung während der 7 Tage, die die Pat. noch lebte, nicht durchlässig, und es hatte sich lediglich eine mäßige Stauung im Nierenbecken und proximalen Ureterteil ausgebildet. Die Ausscheidung war dabei anfangs gut. Während der letzten Lebensphase stieg jedoch der Rest-N an, was eine Folge des Ileus gewesen sein dürfte.

Die Ureterknotung ist in derartigen Fällen indiziert und erfolgreich durchführbar.

Schrifttum: Bardenhewer: Zbl. Gynäk., (1933), S. 11. — Frommolt: Zbl. Gynäk. (1932), S. 47. — Howkins, J.: J. Obstet., 59 (1952), S. 850—852. — Seitz-Amreich: Biologie u. Pathologie des Weibes, 2. Auflage. — Stoeckel, W.: Lehrbuch der Geburtshilfe, Gustav Fischer, Jena 1945.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. Emilio Beyer, Braunschweig, Celler Str. 38, Frauenklinik.

DK 616.617 - 001.32 : 343.621

FÜR PRAXIS UND FORTBILDUNG

Aus der Neurochirurgischen Klinik der Karl-Marx-Universität Leipzig (Direktor: Prof. Dr. med. *Georg Merrem)*

Der endokrine Exophthalmus*)

von DETLEF MULLER

Zusammenfassung: Es wird eine problemgeschichtliche Uberschau zur Frage des endokrinen Exophthalmus gegeben. Dabei ergibt sich, daß die früher geübte Einteilung nach pathogenetischen Gesichtspunkten in eine thyreotoxische und eine thyreotrope Form nicht durchgängig einer entsprechenden klinischen Differenzierung zugeordnet werden kann. Die verschiedenen klinischen Erscheinungsbilder stellen vielmehr lediglich graduelle Unterschiede dar, welchen gleichartige pathogenetische Vorgänge im Sinne einer Hypophysen-Zwischenhirn-Störung zugrunde liegen, wobei allerdings das Wirkungsverhältnis verschiedener pathogenetischer Teilfaktoren jeweils unterschiedlich sein dürfte.

Es folgt die Erkenntnis, daß Exophthalmus, Struma und Hyperthyreose bzw. Thyreotoxikose gänzlich unabhängig voneinander als gleichgeordnete Äußerungsformen der Störung auftreten können.

Von besonderer Bedeutung ist der Umstand, daß die Diagnose des endokrinen Exophthalmus sich jetzt auf den Nachweis einer entsprechenden pathophysiologischen Störung mittels Untersuchung der Speicherungsverhältnisse von Radiojod in der Schilddrüse und bei Nichtoperierten der Bestimmung des Jodspiegels im Blutplasma gründen kann.

Behandlungsmäßig steht die Hypophysen- und evtl. Orbitabestrahlung im Vordergrund; sie kann evtl. durch Thyroxingaben unterstützt werden. Beim Vorliegen einer Thyreotoxikose aber ist eine sehr schonende Ruhigstellung der Schilddrüse mittels Radiojod oder Thyreocordon oder in schweren Fällen eine „Strahlenresektion" ratsam. Die Beurteilung der Behandlungserfolge beim endokrinen Exophthalmus ist sehr schwer, da spontane Rückbildung häufig vorkommt.

Summary: A survey is given on the problem of the endocrine exophthalmos with the result that the previously accepted pathogenetic classification of thyrotoxic and thyrotropic forms does not in all cases agree with the corresponding clinical differentiations. The various clinical pictures represent only gradual differences based on analogous pathogenetic processes of a pituitary-diencephalic disturbance. The effect of various pathogenetic partial factors is, however, different.

It is agreed upon that exophthalmos, struma, and hyperthyroidism, or thyrotoxicosis can occur quite independently as equal clinical pictures of the same disorder.

It is of great significance that the diagnosis of endocrine exophthalmos can nowadays be made by demonstrating a pathophysiological disorder by examination of the capability of storing radio-iodine in the thyroid gland, and in unoperated patients by assessment of iodine level in the plasma of the blood.

Therapy consists chiefly of irradiation of the pituitary gland and perhaps of the orbit. In cases of thyrotoxicosis, however, an immobilization of radio-iodine or thyreocordon, and in severe cases, a "resection by irradiation" is advisable. The evaluation of therapeutic results in cases of endocrine exophthalmos is very difficult, as spontaneous regressions often occur.

Résumé: L'auteur fait d'abord l'historique de la question de l'exophtalmie endocrine. D'après des critériums pathogénétiques on avait coutume de distinguer une forme thyréotoxique et une forme thyréotrope, mais du point de vue clinique une séparation complète de ces deux formes ne saurait être possible. Les différentes manifestations cliniques représentent plutôt des différences graduelles à la base desquelles il y a des phénomènes pathogénétiques identiques se ramenant à des troubles du système hypophyse-diencéphale; il est vrai que le rapport d'action des divers facteurs pathogénétiques partiels pourrait chaque fois différer.

Il s'en suit que l'exophtalmie, le goître et l'hyperthyréose ou la thyréotoxicose peuvent apparaître comme des manifestations de ce trouble, tout à fait indépendantes les unes des autres.

Il faut accorder une importance particulière au fait que le diagnostic peut actuellement se baser sur la constatation d'un trouble pathophysiologique correspondant, au moyen de l'examen du coefficient d'enrichissement de radioiode dans la thyroïde et il s'agit de non opérés de la determination du taux de l'iode dans le plasma sanguin.

En ce qui concerne le traitement, l'irradiation de l'hypophyse, éventuellement de l'orbite, reste la méthode de choix. Le cas échéant elle peut être renforcée par l'administration de doses de thyroxine — mais si on a affaire à une thyréotoxicose il est utile de mettre la thyroïde en repos au moyen d'iode radioactif ou de thyréocordon ou dans les cas graves de pratiquer une «résection par irradiation». Dans le cas de l'exophtalmie endocrine il est très difficile de porter un jugement sur les résultats du traitement, car il se produit fréquemment une régression spontanée.

Das Syndrom **„Exophthalmus"** (Ex.) beschäftigt Ophthalmologen, Internisten und Neurochirurgen gleichermaßen. In der Ambulanz der Neurochirurgischen Klinik werden sogar relativ häufig Kranke vorgestellt mit der Bitte, zur Klärung der Differentialdiagnose durch den Ausschluß intrakranieller Prozesse beizutragen. Dies gibt Veranlassung, sich auch von nervenärztlicher Seite mit dem Wesen des Ex. und den Bedingungen seines Zustandekommens vertraut zu machen.

Als Ex. bezeichnet man das pathologische Hervortreten des Augapfels aus einer primär normal gestalteten Augenhöhle. Im Gegensatz dazu kommt der Pseudo-Ex. bei konstitutioneller Anomalie des Gesichtsschädels (mangelhafte Ausbildung des Augenbrauenbogens, Atrophie des Oberkiefers infolge adenoider Wucherungen bei Kindern, Turmschädel, Dysostosis cranio-facialis *Crouzon*) vor. Der echte Ex. kann angeboren als Konstitutionsanomalie vorhanden oder erworben sein. Dabei kommt einerseits die Bulbusverlängerung bei fortgeschrittener Myopie in Betracht, andererseits die Protrusio bulbi.

*) Herrn Prof. Dr. G. Merrem zum 50. Geburtstag.

Letztere kann rein lokale Ursachen haben (Zirkulationsstörungen oder Blutungen in der Orbita, Entzündungen der Orbita und deren Umgebung, Tumoren der verschiedensten Art), oder es können sich allgemeinere Leiden (endokrine Störungen, lymphatische Leukämien, Lipoidgranulomatose *Hand-Schüller-Christian*) auch an der Orbita auswirken.

Die Erfahrung lehrt, daß die Klärung der Ursache des echten Ex. bei genauer Berücksichtigung der Umstände des Auftretens und der sonstigen Symptomatik meist keine allzu großen Schwierigkeiten bereiten dürfte. Eine Ausnahme davon scheint nach unseren Beobachtungen noch immer der **endokrine Exophthalmus** zu machen. Dies dürfte einmal an der relativ großen Variationsbreite der Symptomatik liegen und andererseits damit zusammenhängen, daß noch weithin eine Unsicherheit in der Beurteilung der Beziehungen zu anderen Erscheinungen — insbesondere seitens der Schilddrüse — besteht. Daher sehen wir Veranlassung, auf dieses Kapitel etwas näher einzugehen.

Sattler hat bereits 1910 in seinem Buch über die Basedowsche Krankheit auf Grund eigener Beobachtungen und unter sehr gründlicher Berücksichtigung der älteren Literatur dargestellt, daß die Ausprägung der Augensymptome äußerst variabel ist und durchaus nicht immer den anderen Symptomen des Morbus Basedow (vor allem Struma und Thyreotoxikose) parallel verläuft. Er hat aber auch bei jenen Kranken mit Ex., bei denen die übrige Symptomatik sehr unvollständig und atypisch ausgeprägt war, das Vorliegen eines Morbus Basedow angenommen oder seine spätere Entwicklung erwartet, wenn er auch einräumte, „daß dabei wohl mancher Fall mit unterläuft, der in der Deutung unsicher bleibt oder einer strengeren Kritik überhaupt nicht standhält."

Die Beschäftigung mit dem einschlägigen Schrifttum der folgenden Jahrzehnte ergibt, daß man recht bald zu der Einsicht kam, daß der Ex. beim Morbus Basedow ein ziemlich selbständiges Symptom ist und weitgehend unabhängig von dem übrigen Krankheitsgeschehen auftritt und verläuft. Die weitere Bearbeitung dieses Problems ergab dann, daß für das Auftreten des Ex. hormonale Einflüsse seitens des Hypophysenvorderlappens eine wesentliche Rolle spielen, was auch tierexperimentell nachgewiesen werden konnte. Man machte zunächst das thyreotrope Hormon für das Auftreten des Ex. verantwortlich. Die weitere Entwicklung des Problems wurde wesentlich bestimmt von *Mulvany*, welcher 1944 zwei Ex.-Formen unterschied: den **thyreotoxischen und den thyreotropen Exophthalmus.** Eine eingehendere Unterscheidung der beiden Formen nach ihrer Symptomatik erfolgte dann von verschiedenen Seiten.

Thyreotoxischer Ex.	Thyreotroper Ex.
Subjektive Beschwerden fehlen	Sensation des intraorbitalen Druckes, Augenschmerzen, Lichtscheu
Diplopie selten	meist Diplopie
Lidretraktion, Blickstarre, asynergie oculo-palpébrale	im allgemeinen fehlen Lidsymptome
———	Lidschwellung durch Ödem
Konjunktivitis fehlt	konjunktivale Hyperämie und Ödem bzw. Chemosis
Korneaerscheinungen fehlen	Kornealreflex herabgesetzt, Korneaulzeration
Retina- und Optikusveränderungen sehr selten	in schweren Fällen Papillenödem mit Hämorrhagien, Neuritis nervi optici
Muskelparesen	Muskellähmung
Protrusio mäßig, selten über 1,5 mm	Protrusio hervorstechend
Bulbuseindrückbarkeit kaum verändert	Bulbuseindrückbarkeit deutlich vermindert
Hyperthyreose meist deutlich	Hyperthyreose meist fehlend oder nur gering
Männer häufiger als Frauen betroffen	Frauen häufiger als Männer betroffen, meist im Involutionsalter

Die meisten Autoren sehen den thyreotoxischen Ex. als benigne und den thyreotropen Ex. als maligne an. Dementsprechend wurden dem thyreotropen Ex. als synonym zugeordnet: progressive exophthalmos, malignant exophthalmos, exophthalmic ophthalmoplegia, hyperophthalmic Graves disease, exophthalmie œdémateuse. Diesen Synonymen können noch andere angefügt werden: exophthalmie paradoxale, postthyroidectomic exophthalmos, chronic orbital myositis, pseudotumor of the orbit, exophthalmos of endocrin origin. Alle diese Bezeichnungen treffen jedoch nur jeweils einen Aspekt des Geschehens.

Gleichzeitig sind nun allerdings auch Stimmen laut geworden, welche bezweifeln, ob die von *Mulvany* inaugurierte Unterscheidung streng durchgeführt werden kann. Zwar kann kein Zweifel sein, daß es reine Fälle gibt, die den skizzierten Kriterien entsprechen, indessen kommen wohl ebenso häufig Mischformen und auch Übergänge vor, so daß eine völlige Trennung klinisch nicht möglich sein dürfte. *Reichling* nahm an, daß ein nach Strumektomie verschwindender Ex. thyreotoxischer Art, ein danach erst auftretender und meist maligne werdender Ex. dagegen thyreotroper Art sei; verschwinde ein Ex. nach Strumektomie und trete später in maligner Form wieder auf, so habe es sich erst um einen thyreotoxischen, dann um einen thyreotropen Ex. gehandelt. Jedoch decke sich „thyreotrop" und „maligne" nicht, denn bisweilen sei der Ex. bei Thyreotoxikose von Anfang an maligne und zeige auch nach der Operation eine weitere Progredienz und andererseits sei ungeklärt, ob ein thyreotroper Ex. immer maligne werde. Dementsprechend haben auch *Nadal* und *Neel* sowie *Cordes* die Auffassung vertreten, daß der hypophysäre Ex. maligne und benigne verlaufen könne. *Weekers* und *Dedoyard* hatten den Eindruck, daß unter längerer antithyreotoxischer Behandlung ein thyreotoxischer in einen thyreotropen Ex. übergehen könne, und *Riodondato* und *Carmignoto* sahen den Übergang eines zunächst thyreotoxischen Ex. in einen malignen (thyreotropen?) unter Thiouracilbehandlung, welche die Thyreotoxikose zum Abklingen gebracht hatte (Grundumsatz von + 98% auf + 28% zurückgegangen). Eine entsprechende Beobachtung veranlaßte *Gil Fernandez und Mitarb.*, eine hypophysäre Komponente in der Pathogenese des Morbus Basedow anzunehmen.

Damit kommen wir in die Nähe der jetzt geltenden Anschauungen über die **Pathogenese des endokrinen Exophthalmus.** Die Grundlage dafür bilden die Tierexperimente von *Marine und Mitarb.* sowie *Smelser und Mitarb.*, welche Hypophysenvorderlappenextrakt vor bzw. nach Thyreoidektomie gaben. Es zeigte sich einerseits ein stimulierender Einfluß auf die Schilddrüse und andererseits eine Einwirkung auf die Orbitalstruktur im Sinne einer ödematösen Durchtränkung, Augenmuskelschwellung und schließlich mikroskopischer Veränderungen retrobulbär, welche dem Ex. zugrunde liegen. Infolge der Schilddrüsenstimulierung kommt es zu vermehrter Thyroxinbildung und -ausschüttung, welche die Thyreotropinbildung hemmt und dadurch die Progredienz des Ex. verhindert:

Thyreotropes Hormon ↗ Exophthalmus
Thyreotropes Hormon ↘ Thyroxinbildung → Hemmung der Thyreotropinbildung → Verhinderung der Progredienz des Ex.

Fällt aus unbekannten Gründen bzw. nach Thyreoidektomie oder Methylthiouracil-Behandlung die Antwort der Schilddrüse aus, so kommt es zum thyreotropen, malignen Ex. ohne Hyperthyreose; wächst hingegen die Thyroxinproduktion ohne Änderung der Thyreotropinsekretion, so tritt eine Hyperthyreose ohne Ex. ein. In ähnlicher Weise hat *Mann* die pathogenetischen Zusammenhänge dargestellt:

1. Primärer Thyroxinmangel → kompensatorische Thyreotropinausschüttung → Konjunktivalödem, fehlende Lidretraktion, keine Thyreotoxikose.

2. Primäre Thyreotoxikose → Thyroxinmangel nach Therapie → Thyreotropinausschüttung → Lidödem und Augenmuskellähmungen.
3. Thyroxinüberschuß und Thyreotropinausschüttung gleichzeitig → Morbus Basedow mit Lidödem, Protrusio und Augenmuskellähmungen.

Damit wäre die Pathogenese des endokrinen Ex. eine Angelegenheit des Thyroxin-Thyreotropin-Gleichgewichtes, dessen Störung die Ursache sowohl für den thyreotoxischen als auch für den thyreotropen Ex. wäre. Zur Unterstützung dieser Auffassung könnten die Ergebnisse von *Asboe-Hansen und Mitarb.* herangezogen werden, welche mit der Kaulquappenmethode*) nach *D'Angelos* beim progressiven Ex. das Thyreotropin vermehrt fanden, und *Albeaux-Fernet* und *Romani* sahen die beim malignen Ex. vermehrten δ-Zellen der Hypophyse als Thyreotropinbildner an. Somit wäre letzten Endes stets das Thyreotropin für das Auftreten des endokrinen Ex. verantwortlich, und vom Verhalten des Thyroxins hinge das sonstige klinische Bild ab. Die skizzierten Vorstellungen könnten im übrigen auch verständlich machen, daß der endokrine Ex. in seiner malignen Form besonders häufig nach Strumektomie und Methylthiouracil-Behandlung auftritt, was sich für die Methylthiouracil-Behandlung auch tierexperimentell ergeben hat.

Indessen haben sich doch gewisse Bedenken ergeben, ob das thyreotrope Hormon die alleinige oder überhaupt wesentliche Rolle spielt. Es hat sich nämlich gezeigt, daß der Thyreotropinspiegel im Blut sich im Vergleich zu den Erwartungen aus den oben dargelegten Vorstellungen widersprüchlich verhält. Der maligne Ex. kann sowohl mit Thyroxin- als auch mit Thyreotropinvermehrung im Blut einhergehen, und das thyreotrope Hormon kann vermehrt, normal oder vermindert sein. Hinzu kommt, daß das thyreotrope Hormon im Tierversuch nur eine Zeitlang Ex. hervorruft, was man durch Antihormonbildung erklärt; der „antiexophthalmische Schutzstoff" im Blut ist bei Tieren übertragbar. *Velhagen* vermutete, daß ein maligner Ex. dort auftreten könne, wo kein oder zuwenig antiexophthalmischer Schutzstoff sei. Diese Annahme berührt sich mit den experimentellen Befunden *Rawsons*, daß Thyreoideagewebe von Thyreotoxikosekranken mit Ex. die Thyreotropinaktivierung nicht hemmt, was hingegen Schilddrüsengewebe von Thyreotoxikosekranken ohne Ex. vermag. Darüber hinaus erzeugt gereinigtes thyreotropes Hormon nur bei einigen Tieren, roher Hypophysenvorderlappen-Extrakt aber bei allen Tieren im Tierversuch Ex. Dieser Umstand ist Veranlassung zu der Frage, ob das thyreotrope Hormon überhaupt für den Ex. allein verantwortlich ist und ob nicht zumindest die Beteiligung eines „exophthalmischen Prinzips" vermutet werden muß. *Friedgood* nahm ein dem thyreotropen Hormon gegensinniges ophthalmotropes Hormon im Hypophysenvorderlappen an. In der Tat konnten *Dobyns* und *Steelman* thyreotropes Hormon und exophthalmuserzeugende Substanz voneinander trennen, und letztere kann auch im Blut von Ex.-Patienten nachgewiesen werden.

Der gegenwärtige Stand der Kenntnisse über die endokrinen Bedingungsfaktoren des Ex. ist gekennzeichnet von dem Umstand, daß sich das thyreotrope Hormon aus 3 getrennt darstellbaren Komponenten zusammensetzt: 1. dem Thyreoproliferin (= Wachstumsfaktor der Schilddrüse), 2. dem Thyreosekretin (= Steuerungshormon der Schilddrüsenfunktion) und 3. der „exophthalmusfördernden Substanz". Je nach Stimulation können alle 3 Faktoren gemeinsam oder aber einzeln vermehrt oder vermindert produziert und ausgeschüttet werden. Das Thyroxin-Thyreotropin-Gleichgewicht bezieht sich also nicht nur auf das thyreotrope Hormon als Ganzes, sondern auch auf das Verhältnis seiner Komponenten. „Es scheint lediglich eine Frage der Reizqualität und -dosis, der Art seiner neuralen und humoralen Bahnung und des Funktionszustandes des Hypophysenzwischenhirnsystems im Augenblick der Streßwirkung zu sein, um jeweils der einen oder anderen Hormonkomponente die dominierende Funktion zuzuweisen." *(Hofmann-Credner).* Die Wechselhaftigkeit der Verhältnisse zeigt die Verschiedenartigkeit der Umstände des Auftretens eines Exophthalmus: spontan, in Verbindung mit einfacher Struma ohne thyreotoxische Zeichen oder mit sehr mäßiger Hyperthyreose, in Verbindung mit spontanem Myxödem, spontan vor der Entwicklung eines typischen Morbus Basedow, im Verlauf einer Krise des Morbus Basedow, nach spontaner Heilung des Morbus Basedow und nachfolgend sich bisweilen entwickelnder Hypothyreose durch sekundäre Schilddrüsensklerose, nach medikamentöser, chirurgischer oder radiotherapeutischer Behandlung einer Hyperthyreose in Verbindung mit normalem oder subnormalem Grundumsatz.

Nach alledem ist wahrscheinlich, daß den verschiedenen Formen des endokrinen Ex. keine prinzipiell verschiedenen pathogenetischen Geschehnisse zugrunde liegen, sondern daß sie sämtlich auf eine hypophysär-hypothalamische Regulationsstörung zurückgehen *(Ullerich* und *Horst)*; *Canadell* und *Barraquer* schlagen deshalb die Bezeichnung „hypophysäre Ophthalmopathie" für alle Fälle von endokrinem Ex. vor. Dennoch besteht — wie die Erfahrung lehrt — die Differenzierung zweier klinischer Typen (s. o.) mit leicht- bis mittelgradiger Protrusio bulbi, oft schwerer Thyreotoxikose**), bisweilen aber ohne ausgeprägte Hyperthyreose einerseits, und starke Protrusio bulbi, Lidödem, konjunktivale Injektion, Chemosis, Einschränkung der Augenbewegungen, Sehstörung, Tränenfluß, Fremdkörpergefühl, Druck in der Augenhöhle, Hornhautaffektion andererseits zu Recht. Man sollte aber diese Unterscheidung nicht mit pathogenetischen Bezeichnungen wie „thyreotoxisch" und „thyreotrop" verbinden, sondern vielmehr von „benignem" und „malignem" oder, dem Vorschlag *Hofmann-Credners* folgend, besser von „kompensiertem" und „dekompensiertem" endokrinem Ex. sprechen, zumal dabei die Möglichkeit von Übergängen sogleich evident ist. Was die Erkennung einer beginnenden Dekompensation betrifft, so sind wir mit *Gasteiger*, *Sautter* u. a. der Meinung, daß Lidödem, Chemosis, Keratitis und Bewegungseinschränkung (die nach *Brain* nicht einzelne Augenmuskeln, sondern Bewegungen in einer Ebene — vor allem Blickhebung oder Abduktion — betrifft) mit Diplopie doch eine Tendenz zur Malignität anzeigen.

Zwei **eigene Beobachtungen** unterstreichen diese Gesichtspunkte und lassen besonders auch erkennen, daß man mit operativer und medikamentöser Behandlung von Hyperthyreosen zurückhaltend sein sollte, sofern nicht eine eindeutige, schwere Thyreotoxikose mit entsprechender klinischer Symptomatik vorliegt.

H. R., 50j. Frau, Kr.Bl.Nr. 56478. — Menopause seit Anfang 1957. — Im Juli 1954 Auftreten von Mattigkeit, Durchblutungsstörungen an Armen und Beinen, später Beinschwellungen beim Treppensteigen. Wegen starker Gewichtsabnahme im November 1954 stationäre Aufnahme in einer auswärtigen Medizinischen Klinik, wo eine thyreotoxische Herzinsuffizienz diagnostiziert und entsprechend behandelt wurde, dabei Rückgang der vegetativen Störungen, jedoch Herzrhythmusstörungen und Grundumsatz (über + 50%) unbeeinflußt, weshalb Thyreoidektomie empfohlen wurde. Nach späteren Angaben der Kranken sei unter der Behandlung ein bereits vorher bestehender Ex. verstärkt in Erscheinung getreten. Nach Klinikentlassung Auftreten von Entzündungserscheinungen am rechten Auge, Druckgefühl in den Augen und Schmerzen hinter dem rechten Auge; äugenärztlicherseits Keratitis und Lidödem festgestellt. Nach Abklingen der Augenentzündung im Mai 1955 erstmalig Doppelbilder; nunmehr Aufnahme in einer Augenklinik, wo internistische Untersuchung keinerlei Anhalt für eine Hyperthyreose ergab, so daß wegen der angegebenen Verschlechterung nach Methylthiouracil-Behandlung „eher an einen zentral-bedingten Exophthalmus gedacht wurde". Bei ambulanter Vorstellung in der hiesigen Klinik Liquorbefund, Enzephalogramm und hirnelektrischer Befund ohne Anhalt für raumfordernden intrakraniellen Prozeß, auf der Schädelübersichtsaufnahme Verdichtung der Struktur im rechten Orbitalbereich. Schließlich erfolgte Röntgenbestrahlung des Hypophysen-Zwischenhirn-Gebietes

*) Diese wurde aber von Ullerich u. Mitarb. als unzuverlässig abgelehnt.

**) Indessen halten eine Reihe von Autoren den „thyreotoxischen" Ex. nur für einen scheinbaren Ex. infolge Sympathikusreizung und sehen nur die „thyreotrope" Form als echte Protrusio an, wobei einige Autoren eine benigne und eine maligne Form unterscheiden.

im Juli 1955 und des Retrobulbärraumes rechts im September 1955. Protrusio bulbi anfangs unverändert, nach der 1. Bestrahlung Zunahme um 2—3 mm, während der 2. Bestrahlung Rückgang unter die ursprünglichen Werte, bei späteren Kontrollen geringe Schwankungen. Zeitweilig bestand ein Ödem im Lid- und Wangenbereich rechts. — Internistischerseits ergaben sich im März 1956 Arhythmie und Grundumsatzerhöhung, weshalb chirurgischerseits abermals Schilddrüsenoperation empfohlen wurde; vor dieser jedoch im August 1956 nochmals internistische Untersuchung, welche nun wieder regelrechte Befunde ergab, weshalb von der Operation abgesehen wurde. Wegen der wieder aufgefallenen röntgenologischen Strukturdifferenz im Bereich der Augenhöhlen Anfertigung von Schichtaufnahmen, wobei sich der rechte kleine Keilbeinflügel etwas breit darstellte, was nach röntgenologischer Ansicht als projektionsbedingt gedeutet werden könnte. Dennoch erfolgte erneute Überweisung zur hiesigen Klinik zum Ausschluß eines raumfordernden Prozesses, und die rechtsseitige Karotisangiographie ergab keinen Anhalt für das Bestehen eines retrobulbären bzw. retroorbitalen Tumors.

Befund: Adipositas an Rumpf und Kopf (angedeutetes Vollmondgesicht), keine auffallenden Striae, Schilddrüse nicht sicher vergrößert, innere Organe klinisch o.B., RR 155/90. Neurologisch: Nervenaustrittspunkt rechts supraorbital druckempfindlich, im Stirnbereich rechts anfangs Hyperästhesie, später Hypästhesie angegeben. Konjunktival- und Kornealreflex rechts erheblich herabgesetzt. Bauchdeckenreflexe rechts schwächer als links, sonst keine Besonderheiten. Augenärztlich: Exophthalmometerwert nach Hertel rechts 24,5, links 22,5 mm bei 103 mm Abstand, beim Blick nach oben rechtes Auge etwas zurückbleibend, auch Doppelbilder angegeben, im übrigen keine Besonderheiten. Ohrenärztlich: hochgradige Innenohrschwerhörigkeit rechts mit positivem Recruitment. Internistisch: kein eindeutig pathologischer Befund. Grundumsatz —6,3%. Jodspiegel im Blut 14,8γ%.

Diagnose: Endokriner Exophthalmus mäßigen Grades beiderseits, rechts mehr als links.

H. G., 55j. Frau, Reg.Nr. 143/58. — Menopause seit 1952 nach Röntgenkastration wegen entzündlichen Adnextumors links. — 1956 stationäre Behandlung internistischerseits wegen Cholezystitis und Hyperthyreose mit Grundumsatzerhöhung auf +41%, deshalb Methimazolkur, danach Grundumsatz um +30%. Bald darauf Hervortreten der Augen unter Schwellung der Lider und Tränen, später Dickerwerden des Halses, sonst keine Beschwerden. Im Juni 1957 bei Grundumsatz von + 41% Strumektomie. Im September 1957 Verschwommensehen, dann weitere Sehverschlechterung, keine Doppelbilder. Augenärztlich: Links Gesichtsfeldeinengung von unten her, Protrusio bulbi mit Exophthalmometerwert nach Hertel rechts 24 mm, links 23 mm bei 93 mm Abstand, Grundumsatz + 24%. — Befund: Unauffällige Kragenschnittnarbe, keine Struma. Beträchtliche Protrusio bulbi beiderseits, Oberlider etwas ödematös, angedeutete Chemosis an den Unterlidern, Bulbusbeweglichkeit nach oben hin kaum über die Mittellinie möglich, geringe Einschränkung auch beim Blick nach links, keine Doppelbilder angegeben. Neurologisch kein pathologischer Befund. Röntgen: Schädelübersicht, Foramen-opticum-Aufnahmen nach Rhese und Nebenhöhlen o.B. Internistisch: Grundumsatz +24,2%, kein Anhalt für Thyreotoxikose.

Diagnose: Endokriner Exophthalmus mäßigen Grades beiderseits, rechts mehr als links.

Im übrigen kann wohl als Hinweis auf die grundsätzliche pathogenetische Übereinstimmung aller Erscheinungsweisen des endokrinen Ex. auch der Umstand gewertet werden, daß sich die vorzufindenden histologischen Veränderungen prinzipiell gleich sind: Ödematöse Quellung bzw. seröse Durchtränkung, Fettvermehrung, Rundzellinfiltration, fibröse Umwandlung, hyaline Degeneration.

Der endokrin bedingte Ex. tritt zwar in der Mehrzahl der Fälle doppelseitig — und dann meist asymmetrisch — auf, aber es kommt auch Einseitigkeit vor, oft einer Hyperthyreose lange Zeit vorausgehend. Kranke mit einseitigem Ex. werden gerade in der Neurochirurgischen Klinik naturgemäß etwas häufiger vorgestellt als solche mit doppelseitigem Ex. Die **Fälle mit einseitigem Ex.** ohne klinisch faßbare Zeichen einer endokrinen Störung sind es gerade, welche differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten können. Aus dem eigenen Beobachtungsgut seien einige Fälle kurz skizziert.

E. O., 69j. Frau, Reg.Nr. 262/56. — Bis zur jetzigen Erkrankung als Hausfrau voll leistungsfähig und beschwerdefrei gewesen. Am 15. 2. 1956 leichte Entzündung des linken Auges, das in den folgenden

Abb. 1: Pat. H. G.: Endokriner Exophthalmus beiderseits (Einzelheiten s. Text)

Tagen in zunehmendem Maße hervorgetreten sei, keine sonstigen subjektiven Störungen. — Befund: Umgebung des li. Auges ödematös geschwollen, Chemosis, Bulbusbewegungen frei, Exophthalmometerwert nach Hertel rechts 15 mm, links 19 mm, bei 102 mm Abstand, Orbitotonogramm ohne massiven retrobulbären Widerstand. Neurologisch kein sicher pathologischer Befund. Ohrenärztlich kein sicher krankhafter Befund. Schädelröntgen: Linke Orbita diffus etwas schattendichter als rechts, Keilbeinflügel ohne sicher nachweisbare Veränderung.

Diagnose: Endokriner Exophthalmus leichten Grades links.

J. M., 57j. Frau, Reg.Nr. 276/57. — Menopause seit 1949. — Anfang 1957 Tränen des rechten Auges und allmähliches Hervortreten desselben, sonst keine Beschwerden. — Befund: Leichte Struma, RR 200/110. Exophthalmometerwert nach Hertel rechts 22 mm, li. 15 mm bei 92 mm Abstand, Blickheben rechts etwas eingeschränkt, am Augenhintergrund beiderseits Arterien mit gering verbreitertem Reflexstreifen. Gunnsches Kreuzungsphänomen angedeutet, Venenpuls +, augenärztlich sonst keine Besonderheiten. Neurologisch: Armeigenreflexe etwas rechtsbetont, beim Zielblindgang inkonstantes Rechtsabweichen, leichter Handtremor beiderseits, sonst keine Besonderheiten. Ohrenärztlich kein pathologischer Befund. Röntgen: Schädelübersicht, Foramen-opticum-Aufnahmen nach Rhese und Nebenhöhlen ohne krankhaften Befund. Internistisch: klinisch kein Anhalt für endokrine Störungen.

Diagnose: Endokriner Exophthalmus leichten bis mäßigen Grades rechts, essentielle Hypertonie.

In einigen Fällen läßt wenigstens eine vorangegangene Strumektomie an eine endokrine Genese des Ex. denken.

A. R., 50j. Mann, Reg.Nr. 347/57. — Im Sommer 1955 geringe Atembeschwerden aufgetreten, im Oktober 1955 Strumektomie, danach allmähliches Hervortreten des rechten Auges, jetzt seit einigen Monaten Doppeltsehen beim Blick nach rechts oben, sonst keinerlei Beschwerden. — Befund: Unauffällige Kragenschnittnarbe, Protrusio bulbi rechts mit Einschränkung der Blickhebung, Exophthalmometerwert nach Hertel rechts 19 mm, links 16 mm bei 94 mm Abstand, geringe konjunktivale Reizung beiderseits, Hyperopie und Presbyopie beiderseits, sonst augenärztlich o.B. Neurologisch: Mundfazialisschwäche rechts, Armeigenreflexe gering rechtsbetont, sonst keine Besonderheiten. Ohrenärztlich kein pathologischer Befund. Röntgen: Schädelübersicht, Foramen-opticum-Aufnahmen nach Rhese und Nebenhöhlen ohne krankhaften Befund. Internistisch: Etwa walnußgroße Struma rechts, Grundumsatz —8,9%.

Diagnose: Endokriner Exophthalmus leichten Grades rechts.

Immer wieder ist aber beim gleichzeitigen Bestehen geringer Hinweise auf endokrine Störungen eine gewisse Unsicherheit in der Bewertung derselben bemerkbar, welche wohl damit zusammenhängt, daß die Auffassung noch weit verbreitet ist, für die Annahme eines endokrin bedingten Ex. sei die Koppelung Exophthalmus — Thyreotoxikose ausschlaggebend.

E. K., 56j. Frau, Reg.Nr. 1060/57. — Menopause seit 4 Jahren. — Im März 1957 Doppelbilder beim Blick nach rechts aufgetreten und von Angehörigen Hervortreten des rechten Auges bemerkt worden. — Befund: Protrusio rechts mit etwas weiterer Lidspalte, geringe Schwellung des Oberlides, Gräfe und Dalrymple +, Exophthalmometerwert nach Hertel rechts 16 mm, links 13 mm bei 93 mm Abstand, Doppelbilder beim Blick nach rechts oben, Konjunktival- und Kornealreflex rechts schwächer als links, Orbitotonogramm o.B. Neurologisch und ohrenärztlich bis auf Verdacht auf chronische Tonsillitis kein pathologischer Befund. Schädelröntgen o.B. Internistisch: Grundumsatz + 44%, klinisch keine Zeichen einer Thyreotoxikose.

Diagnose: Endokriner Exophthalmus leichten Grades rechts.

R. M., 31j. Mann, Reg.Nr. 1253/57. — Im Juli 1956 allmähliches Hervortreten des rechten Auges, außerdem Schweißausbrüche, Unruhe, Zunahme des Halsumfanges; Grundumsatz + 53%. Stationäre Behandlung internistischerseits, Exophthalmus rechts, Gräfe, Stellwag und Möbius rechts +, Fingertremor, keine Tachykardie, geringe weiche Struma. Jodspiegel 9,25 γ%, Grundumsatz + 20%. Nach Behandlung mit Methimazol keine Änderung, nach zusätzlicher Behandlung mit Dijodtyrosin schlagartige Besserung des Allgemeinbefindens, Rückgang des Grundumsatzes auf — 4,9%, Rückgang der Struma, aber Auftreten eines Oberlidödems. — Später wurde, da dann „ein pathologischer Befund von seiten anderer Fachdisziplinen nicht bestand, der den Exophthalmus hätte erklären können", eine Bestrahlung des Retrobulbärraumes vorgenommen, danach Auftreten von Doppelbildern, deshalb Adresonkur. Dann Zunahme der Protrusio bulbi und piezometrisch verminderte Eindrückbarkeit des Bulbus rechts, subjektiv Druckgefühl am rechten Auge. Nunmehr Vorstellung in der Neurochirurgischen Klinik, „da ein raumbeengender intrakranieller Prozeß nicht ausgeschlossen werden kann". — Befund: Beträchtliche Protrusio bulbi rechts mit Exophthalmometerwert nach Hertel von rechts 21 mm, links 16 mm bei 103 mm Abstand, Zurückbleiben des rechten Bulbus beim Blick nach oben und temporal, Stellwag, Möbius und Gräfe +, ophthalmoskopisch keine Besonderheiten. Neurologisch keine Besonderheiten. Röntgen: Auf der Schädelübersichtsaufnahme links (!) Orbita angedeutet schattendichter, sonst keine Besonderheiten; Foramen-opticum-Aufnahmen nach Rhese und Nebenhöhlenaufnahmen o.B. Diagnose: Endokriner Exophthalmus leichten bis mäßigen Grades rechts.

Abb. 2: Pat. R. M. Einseitiger endokriner Exophthalmus rechts (Einzelheiten s. Text)

Die bereits erwähnte, noch weitverbreitete Annahme, daß die Kombination von Ex. und Thyreotoxikose bzw. Hyperthyreose für die Diagnose des endokrin bedingten Ex. zu fordern sei, führt bisweilen dazu, daß selbst bei doppelseitigem Auftreten des Ex. und ziemlich typischer Symptomatik die Diagnose des malignen Ex. nicht von vornherein gestellt wird.

G. Sch., 64j. Frau, Rg.Nr. 980/57. — Menopause seit 20 Jahren. — Pat. stand wegen Makuladegeneration auswärts augenärztlich in Behandlung mit Kalk- und Jodtabletten. — Im April 1957 Auftreten einer Lidschwellung erst links, dann rechts; seit einer Woche auch starkes Schwindelgefühl, Stirnkopfschmerz und Übelkeit. Vorstellung hier wegen „ungeklärter Lidschwellung beiderseits", wobei ein allergisches Geschehen (früher Heuschnupfen, in der Familie Jodüberempfindlichkeit, Eosinophile zwischen 4 und 8% schwankend) angenommen wurde, Behandlung mit Kalzium i.v. und Antihistaminika i.m. aber erfolglos geblieben war.

Augenärztlich: Protrusio bulbi beiderseits mit Exophthalmometerwert nach Hertel rechts 21 mm, links 22 mm bei 98 mm Abstand. Sehschärfe beiderseits infolge Makuladegeneration herabgesetzt, Gesichtsfeld unauffällig, blinder Fleck rechts um das Doppelte vergrößert, Papillen unauffällig, Bulbusmotilität besonders nach oben und nach den Seiten eingeengt, Augeninnendruck auf 40 mm Hg beiderseits erhöht. Grundumsatz + 5,6%. Ohrenärztlich kein Anhalt für Fokus.

Röntgen: Nasennebenhöhlen, Schädelübersicht und Schichtaufnahmen der Orbitae ohne sicher pathologischen Befund, geringe diffuse Verschleierung der linken Orbita, die röntgenologischerseits auf die asymmetrische Weichteilschwellung bezogen wurde.

Befund: Mittelgradige Adipositas, klinisch kein Anhalt für Thyreotoxikose, keine Struma. RR 140/90. Protrusio bulbi und erhebliche ödematöse Schwellung der Oberlider, links etwas mehr als rechts, links auch geringe Schwellung des Unterlides, Konjunktiven beiderseits stark gerötet, Tränen, Bulbusbeweglichkeit eingeschränkt, vor allem nach temporal. Neurologisch und hirnelektrisch kein pathologischer Befund.

Wegen der sekundären Drucksteigerung wurde beiderseits eine Iridenkleisis durchgeführt. Dann erfolgte auf unseren Vorschlag hin unter der Diagnose „maligner Ex." eine Röntgenbestrahlung, allerdings zunächst nur des Retrobulbärraumes; danach Rückgang des klinischen Bildes, Protrusio bulbi zunächst beiderseits 17 mm bei 98 mm Abstand, später um 20 mm beiderseits schwankend.

Diagnose: Endokriner Exophthalmus beiderseits mit Tendenz zur Dekompensation Übergang in „maligne" Form.

Für die Diagnostik ist nun wesentlich, daß man nach der Feststellung einer echten Protrusio bulbi mit Hilfe des Exophthalmometers sich nicht auf den Ausschluß andersartiger Ursachen zu beschränken braucht, sondern für die Erkennung der endokrinen Bedingtheit des Ex. neuerdings den **Nachweis einer Störung des Hypophysen-Zwischenhirn-Systems** anstreben kann.*) Dazu dienen:

1. Hinweis auf einen gesteigerten Jodhunger der Schilddrüse durch erhöhten Speicherwert 2 Stunden nach Radiojodgabe,
2. Hinweis auf Steigerung der Jodumsatzgeschwindigkeit in der Schilddrüse durch erhöhte Verhältniszahl des 2- und 24- bzw. 48-Stunden-Speicherwertes,
3. bei Nichtoperierten Anstieg des ausgeschütteten Hormonjods im Plasma und
4. das negative Ergebnis einer wiederholten Radiojodtestung nach Belastung mit Thyroxin, wobei normalerweise die Speicherrate für Radiojod absinkt, bei thyreotrop-induzierter Schilddrüsenüberfunktion aber unverändert bleiben.

Es erweist sich, daß jeder endokrine Ex. mit einer Schilddrüsenfunktionsstörung einhergeht, unabhängig davon, ob durch vermehrte Thyroxinausschüttung ein hyperthyreotisches oder durch verminderten Thyroxingehalt des Blutes ein hypothyreotisches Zustandsbild besteht. Es wird damit von pathophysiologischer Seite nochmals die klinische Erfahrung unterstrichen, daß Ex., Struma und Hyperthyreose unabhängig voneinander als Ausdruck einer übergeordneten Störung auftreten.

Die Einsicht in die pathophysiologischen Zusammenhänge bestimmt auch das **therapeutische Vorgehen**. Bei Bestehen eines „benignen", kompensierten endokrinen Ex. mit geringem Augenbefund verhält man sich am besten abwartend und behandelt auch eine gleichzeitige Hyperthyreose möglichst nur dann, wenn klinisch die Notwendigkeit dazu besteht. Zum Zwecke einer schonenden Funktionshemmung der Schilddrüse bezeichnen *Sautter* die Radiojodbehandlung und *Hofmann-Credner* das Thyreocordon (Thioharnstoffpräparat mit zentraldämpfender Komponente) als Mittel der Wahl. Auch vor jeder Strumaoperation wäre eine einschleichende Ruhigstellung der Schilddrüse anzustreben. — Der „maligne", dekompensierte endokrine Ex. fordert neben der Lokalbehandlung eine Behandlung der Hypophysen-Zwischenhirn-Störung. Als Methode der Wahl hat dabei gegenwärtig die Röntgenbestrahlung der Hypophyse zu gelten, welche so früh wie möglich, am besten bei den ersten Anzeichen der Progredienz, einsetzen soll. Me-

*) Uns selbst sind Radiojoduntersuchungen bislang aus äußeren Gründen allerdings noch nicht möglich.

thodisch steht die Pendel- oder Konvergenzbestrahlung mit Herddosen von 1000—2500 r, evtl. kombiniert mit einer Stehfeldbestrahlung des Retrobulbärraumes von 500 r, im Vordergrund. Statt dessen kann auch eine Instillation von Radioisotopen in die Hypophyse in Betracht gezogen werden. Daneben empfiehlt *Hofmann-Credner*, eine zusätzliche Hemmung der Thyreotropinproduktion durch Hebung des Thyroxinblutspiegels mittels Thyroxin- oder Thyreoideagaben anzustreben. Sollte indessen neben dem dekompensierten Ex. eine beträchtliche Hyperthyreose bestehen, so wäre die Strahlenbehandlung der Hypophysengegend mit einer Strahlenbehandlung (Röntgen oder Radiojod) der Schilddrüse („Strahlenresektion") zu verbinden.

Für eine Röntgentherapie, besonders des malignen Ex., haben sich viele Autoren ausgesprochen. *Legrèze* gibt 2000—3000 OD von 2 Schläfenfeldern und 1 Stirnfeld aus unter Erfassung der Orbita im Sinne einer Entzündungsbestrahlung. *Beierwaltes* hebt hervor, daß die Rückbildung des Ex. oft erst einige Monate nach der Bestrahlung einsetzt, durchschnittlich nach 19 Monaten abgeschlossen ist und bei den Fällen am ausgeprägtesten ist, die nicht länger als ein 1 Jahr bestehen. Auf die Gefahren der Thyreoidektomie — besonders bei Anzeichen einer „Dekompensation" des Ex. — ist immer wieder aufmerksam gemacht worden; entsprechendes gilt von der Methylthiouracil-Behandlung. Diskutabel erscheint außer den oben besprochenen Maßnahmen noch die Anwendung anderer Mittel, welche die Produktion und Ausschüttung von Hypophysenvorderlappen-Hormon zurückdrängen (Oestrogene, ACTH und Cortison, Para-oxy-propionyl-hexatrin, Para-oxy-propio-phenon), doch bieten sie keine wertvollere Hilfe. Behandlungsversuche mit vorwiegend neurovegetativen Medikamenten (Prostigmin, Yohimbin) hingegen dürfen als überholt angesehen werden. Auch zu operativen Maßnahmen (Streifenexzision der Konjunktiva, Keilexzision der Konjunktiva, permaxillare Entlastung, Resektion des Orbitaldaches, transkranielle extradurale Entlastung), deren Einfluß viele Autoren bezweifeln, wird man bei sachgemäßem Vorgehen nicht Zuflucht zu nehmen brauchen. Die Entscheidung darüber wird aber stets beim Ophthalmologen liegen, welcher die Augensymptomatik überwacht und der naturgemäß gerade die exzessiven Fälle mit ausgesprochener Malignität ausschließlich in der Hand hat.

Ausführliches Schrifttumverzeichnis auf Anforderung vom Verfasser.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. D. Müller, Markkleeberg-Ost bei Leipzig, Lindenstraße 6.

DK 617.7 - 007.57

Aus der Universitäts-Frauenklinik Erlangen (Direktor: Professor Dr. *R. Dyroff*)

Zur prä- und postoperativen Behandlung bei gynäkologischen Operationen*)

von K. MICHALZIK

Zusammenfassung: Auf einige wichtige Punkte bei der präoperativen und postoperativen Behandlung wurde eingegangen. Im Vordergrund sollen Maßnahmen zur Vermeidung der meistgefürchteten Komplikationen stehen: Frühaufstehen als wichtigste Maßnahme der Thromboembolieprophylaxe und radikale Einschränkung von Antibiotika zwecks Verhinderung von Selektion resistenter, virulenter Keime. Bei infizierten vaginalen Operationswunden werden vaginale Einlagen von Achromycin-Kapseln empfohlen.

Weitere Ausführungen zu diesem Thema findet man in den Monographien von *Nordmann, König, Wiemers* und *E. Kern* sowie von *F. Kern.*

Summary: The author refers to several important points in the preoperative and postoperative period of gynaecological therapy. Most important are measures for the avoidance of the most dreaded complications: Timely getting-up after operation for the prevention of thromboembolism. Radical reduction of antibiotics in order to prevent selection of resistant and virulent germs. In cases of suppurating wounds of vaginal operations insertion of achromycin-capsules into the vagina are advocated.

Further references to this subject are to be found in the monographies of *Nordmann, König, Wiemers, E. Kern,* and *F. Kern.*

Résumé: L'auteur étudie quelques points importants touchant le traitement préopératoire et postopératoire dans le cas des opérations gynécologiques. Un certain nombre de mesures s'imposent afin d'éviter les complications les plus redoutées: Il faut d'abord citer le lever précoce, considéré comme la mesure prophylactique la plus importante contre la thromboembolie. Il convient également de restreindre radicalement l'utilisation des antibiotiqués et cela pour empêcher la sélection des germes à la fois résistants et virulents.

Dans le cas de plaies opératoires vaginales infectées il est recommandé d'utiliser des dépots vaginaux de capsules d'achromycine. On trouvera d'autres développements sur ce thème dans les monographies de Nordmann, König, Wiemers et E. Kern ainsi que de F. Kern.

Durch die präoperative Behandlung sollen soweit als möglich normale Verhältnisse geschaffen werden. Frauen mit Hämoglobinwerten unter 80% erhalten Bluttransfusionen. *Hegemann* führt bei Patienten über 65 Jahren auch bei normalen Hämoglobinwerten schon zur Vorbereitung kleiner Eingriffe eine Bluttransfusion von 500 ccm durch und verabreicht vor großen Operationen dieselbe Menge zwei- bis dreimal in 48stündigen Abständen.

Prämedikation und Narkose haben Bedeutung für die Thromboseprophylaxe. Da die Patientinnen nach intensiver Prämedikation und tiefer Narkose meist erst nach Stunden erwachen, sind Frühaufstehen und aktive Bewegungen, welche Beschleunigung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes und somit eine wirksame Thromboseprophylaxe darstellen, nicht möglich. Daher ist besonders intensive **Prämedikation** abzulehnen; sie soll in erster Linie zur Beruhigung dienen, die Analgesie muß durch die Narkose erreicht werden. *Dyroff* läßt vor Intubationsnarkosen verabreichen:

Am Abend vor der Operation:
1—2 Tabl. Luminal 0,1 g (bei Leberschädigung an Stelle von Luminal 1 Tabl. Noludar bzw. 1 Drag. Dominal 40 mg)

1½ Stunden vor Operationsbeginn:
0,5 — 0,8 cm³ Morphium 0,01 s. c. + 1 — 2 Tabl. Evipan (bei Leberschädigung an Stelle von Luminal 1 Tabl. Noludar).

1 Stunde vor Operationsbeginn:
0,5 mg Atropin s. c.

*) Herrn Professor Dr. R. Dyroff zum 65. Geburtstag gewidmet.

Die Bedeutung der Atropingabe zur Unterdrückung von Vagusreflexen wurde von *Zürn* hervorgehoben; dies gilt auch für Narkosen durch i.v. Barbiturate, welche nicht selten zu Laryngospasmus führen. Bei Zeitmangel kann Atropin auch i.v. verabreicht werden. *Hegemann* rät im Greisenalter von Prämedikation durch Scopolamin und Morphium ab und empfiehlt 30—50 mg Dolantin und 0,2—0,4 mg Atropin; die Analgesie solle nach Möglichkeit durch Lokalanästhesie erreicht werden, welche gegebenenfalls durch rasch abklingende i.v. Narkotika ergänzt werden könne. Auch die Schnittentbindung wird in Lokalanästhesie vorgenommen. *Segschneider* injiziert lokal etwa 60 ccm 1% Anästhesin-Tutofusin-Lösung ohne Suprarenin und gibt außerdem bis zur Geburt des Kindes etwa 0,2—0,3 g Evipan-Natrium i.v. Ein erwünschtes frühzeitiges Erwachen erfolgt nach intratrachealen Intubationsnarkosen mit Relaxation durch Curarepräparate, welche bei allen Risikooperationen durch einen ausgebildeten Anästhesisten zur Anwendung kommen sollten *(Dyroff, Sigrist)*.

Mehrmals konnten wir uns bei Zwischenfällen intravenöser Barbituratnarkosen (Atemstillstand, kaum fühlbarer Puls) von der Wirksamkeit des Barbituratantagonisten Megimide *(Nicholas)* bzw. Eukraton *(Nordmark)* überzeugen.

Während jeder Operation wird eine i.v. **Dauertropfinfusion** von 500 ccm 5% Glukoselösung vorgenommen. Auch bei geringem Blutverlust ist diese Flüssigkeitszufuhr zur Stabilisierung des Blutdrucks und als Ausgleich der postoperativen, peroralen Flüssigkeitseinschränkung erwünscht; außerdem können während der Operation evtl. erforderlich werdende, dringliche i.v. Injektionen sofort durch die liegende Kanüle erfolgen. Bei Anämie oder reduziertem A.Z. bzw. bei übermäßigem Blutverlust während der Operation wird die Traubenzuckerlösung durch Blutkonserve von 500—1000 ccm ersetzt; Blutgruppenbestimmung und Kreuzproben sind vor jeder großen Operation durchzuführen.

Besteht aller Voraussicht nach die Notwendigkeit einer Fortsetzung der parenteralen Zufuhr von Blut bzw. kristalloiden Lösungen auch in den ersten postoperativen Tagen, wird bereits vor der Operation mittels Flügelkanüle ein Polyäthylenkatheter in die Vene eingeführt, welcher ohne Fixation des Armes mehrere Tage liegenbleiben kann; die Durchtrittsstelle durch die Haut wird mit Aureomycinsalbe abgedeckt.

In den ersten Stunden nach der Operation ist die Patientin in besonderem Maße gefährdet. Auf ungehinderte Atmung muß geachtet werden, Blutdruck und Puls sind wiederholt zu kontrollieren. Wir injizieren zur Tonisierung der peripheren Strombahn Depot-Novadral. Bei Kollapsneigung und Kollaps werden etwa 1000 ccm Blut oder Periston infundiert. Eine Nachblutung muß ausgeschlossen werden. Nach Auffüllung des Kreislaufs wird dann unter weiterer häufiger Blutdruckkontrolle Noradrenalin in 500 ccm 5%iger Glukoselösung langsam infundiert (1 ccm der Arterenol-Lösung 1:1000 während drei Stunden); höhere Dosierung und längere Verabreichung werden von uns nicht befürwortet.

Intravenöse Dauertropfinfusionen von 5% Glukoselösung mit Vitamin-C- und -B-Komplex werden bei Störungen des postoperativen Verlaufs durchgeführt, z. B. bei starkem Durst, Austrocknung und Fieber. Die Menge der zugeführten und ausgeschiedenen Flüssigkeit muß täglich bestimmt werden; insgesamt sollen p.o. und i.v. täglich 1500—2000 cm³ zugeführt werden.

Außergewöhnliche Flüssigkeits- und Salzverluste bei Erbrechen, Durchfall, Darmfisteln, Peritonitis, Ileus sind quantitativ durch ionenäquivalente Elektrolytgemische zu ersetzen *(Hegemann)*; dies gilt auch für die Operationsvorbereitung. Nach allen großen Operationen, bei niedrigem Hämoglobingehalt, verzögerter Wundheilung bzw. bei Infektionen wird Blut transfundiert. Bei Nachblutungen ist Frischblut möglichst ohne Zusatz von Vetren zu bevorzugen; gegebenenfalls ist festzustellen, ob Hypofibrinogenämie vorliegt.

Nach jeder großen Operation und bei den geringsten klinischen Symptomen von Sauerstoffmangel (Zyanose, Dyspnoe, Unruhe) wird Sauerstoff durch einen nasotrachealen Katheter zugeführt *(Hegemann)*.

Die Ursache eines verzögerten Abfalls der physiologischen postoperativen **Temperaturerhöhung** bzw. von erneuten Temperatursteigerungen soll nach Möglichkeit geklärt werden; vor allem kommen in Frage:

Infektion der Harnorgane, Harnstauung,
Infektion der Respirationsorgane, Atelektase,
Thrombose, Thrombophlebitis,
Peritonitis,
Infektion bzw. Verhaltung im Bereich der abdominalen oder vaginalen Operationswunden.

Oft muß zur Klärung eine vorsichtige vaginale Untersuchung herangezogen werden.

Die Tiefenausdehnung jeder **Nahtdehiszenz** der Bauchdecken muß sofort festgestellt und einwandfrei geklärt werden, ob das Peritoneum eröffnet ist. Alle Dehiszenzen, welche nicht durch Abszeßbildung im Bereich der Bauchdecken zustande gekommen sind, werden durch Sekundärnaht verschlossen. Dazu wird nach Entfernung des nekrotischen Wundbelags mit dem scharfen Löffel eine möglichst schmale Anfrischung der Wundränder vorgenommen. Nach Ausspritzen der Wunde mit Aureomycinlösung erfolgt der Verschluß, wobei tiefgreifende Seidennähte, welche die Dehiszenz in ihrer gesamten Ausdehnung vereinigen, jeweils mit oberflächlichen, lediglich die Wundränder verbindenden Nähten abwechseln. Die Sekundärnaht wird dann mit Aureomycinsalbe abgedeckt und heilt meist prompt.

Die postoperative Einlage eines **Blasendauerkatheters** ist auf vaginale und große abdominale Operationen (erweiterte Totalexstirpation bzw. Totalexstirpation des Uterus) zu beschränken. Der Katheter wird am 4. Tag entfernt. Bei jeder postoperativen Anurie soll eine Verletzung der Ureteren durch frühzeitigen Ureterenkatheterismus ausgeschlossen werden *(F. Kern)*. Besonderer Wert muß auf hohe **Luftfeuchtigkeit in den Zimmern** der operativen Station gelegt werden; dadurch werden Austrocknung des Respirationstrakts verhindert und Durstgefühl herabgesetzt. Im Winter sollen sich an den Heizkörpern je 2 Verdunstungsbehälter befinden und täglich aufgefüllt werden. Bei den geringsten subjektiven Symptomen seitens des Respirationstrakts werden Inhalationen eines Spray von phys. NaCl-Lösung verordnet.

Der **Anregung der Darmperistaltik** nach der Operation ist besondere Bedeutung beizumessen. *Wiemers u. Kern* haben darauf hingewiesen, daß Darmatonie das erste Anzeichen von Kaliummangel sein könne und daß die Bauchpresse entscheidenden Einfluß auf das Wiederingangkommen der Darmmotilität ausübe. Bei der Substitution von Kalium soll nach Möglichkeit die orale Verabreichung der parenteralen vorgezogen werden *(F. Kern)*. Zur Beseitigung der zu Überdehnung von Magen- und Darmwand führenden Stauung von Sekreten und Gasen wird eine Magensonde bzw. die Miller-Abbot-Sonde eingeführt; Applikation von Quecksilber ist meist nicht erforderlich. Die Dauerabsaugung darf jedoch nicht dazu führen, daß beim postoperativen mechanischen Ileus die Laparotomie versäumt wird.

Zur **Prophylaxe der Thromboembolie** ist dem Frühaufstehen besondere Bedeutung beizumessen. Es soll, wie von *Willenegger u. Mitarb.* ausgeführt, möglichst sofort nach der Operation bzw. innerhalb der ersten 4 Stunden erfolgen. Diese frühzeitige Mobilisierung ist erforderlich, da schwerste, tödliche Embolien häufig bereits innerhalb von 24 Stunden nach der Operation auftreten. Bei keiner unserer Patientinnen wurde eine Störung der Wundheilung, weder der abdominalen noch der vaginalen Operationswunden, beobachtet, die auf das Frühaufstehen hätte zurückgeführt werden können. Die letztgenannten Autoren haben mit Recht auf den prophylaktischen Wert der Kompressionsverbände sowie der aktiven und passiven Bewegungsübungen hingewiesen. *Hegemann* fordert Hochstellen des Bettendes und häufigen Lagewechsel der Frischoperierten, möglichst nach jeder Stunde; dies hat auch

die erste Nacht hindurch zu geschehen. *Dyroff* läßt außerdem bei besonders Gefährdeten stündlich Massagen durchführen. Atem- und Hustenübungen sind gleichzeitig wirksame Prophylaxe der Atelektase.

Da Thrombosegefährdung durch Laboratoriumsuntersuchungen nicht sicher erfaßbar ist, ist die Beachtung der klinischen Frühsymptome von besonderer Wichtigkeit. Sie wurden von *Koller u. Mitarb.* tabellarisch zusammengestellt und sollen auch dem Pflegepersonal bekannt sein. Bei den geringsten Beschwerden im Bereich der Beine verabreichen wir, auch bei Fehlen eines objektiven Befundes, täglich Butazolidininjektionen an vier aufeinanderfolgenden Tagen. Wir teilen die Ansicht von *Koller u. Mitarb., Holtdorf, Sigg, Kraatz* u. a., daß eine generelle Thromboseprophylaxe mit Antikoagulantien einer sorgfältigen konservativen Prophylaxe nicht so überlegen ist, daß sich ihre Anwendung in jedem Fall aufdrängt, zumal wir danach — wie auch *Waschke, Tomaschek, Bruntsch, v. Schubert* u. a. — lebensbedrohliche Blutungen beobachtet haben. Wenn Frühaufstehen nicht möglich ist und keine Kontraindikation vorliegt, wird Thromboseprophylaxe mit Antikoagulantien durchgeführt; diese werden außerdem sofort bei allen Thrombosen und Embolien eingesetzt. Die bei Nachblutungen nach derartiger Therapie bzw. bei Embolien zu ergreifenden Maßnahmen sollen in einem Merkblatt festgelegt sein, das auf der operativen Abteilung ausgehängt wird.

Von größter Wichtigkeit ist gerade bei der prä- und postoperativen Behandlung die radikale **Einschränkung von Antibiotika.** Dadurch wird die Selektion resistenter und gleichzeitig auch virulenter Keime, insbesondere Staphylokokken, verhindert. Es wurde der Eindruck gewonnen, daß unerklärliche, plötzliche Todesfälle in den ersten postoperativen Tagen, welche evtl. mit entzündlichen Erscheinungen seitens des Darmes bzw. des Respirationstrakts einhergehen können, auf Selektion virulenter Keime zurückzuführen sind, wie bereits von *Kikuth* u. *Grün* ausgeführt wurde. Eine prophylaktische Verabreichung von Antibiotika und Sulfonamiden ist abzulehnen, wenn es sich nicht um einen Eingriff der septischen Chirurgie handelt. Kann bei Vorliegen einer Infektion keine Resistenzprüfung der Erreger durchgeführt werden oder liegt das Ergebnis dieser Prüfung noch nicht vor, ist zu erwägen, ob man mit Sulfonamiden zum Ziel kommt; andernfalls werden täglich zweimal eine Amp. Supracillin Th sowie dreimal täglich 5 ccm Gantrisin (5 ccm i.v., zweimal 5 ccm i.m.) verabreicht. Dadurch konnten die meisten Infektionen beherrscht werden. Die sog. Breitspektrumantibiotika, die starke Schädigung der Darmflora bewirken und tödliche Enteritiden hervorrufen können *(Spörlein)*, sollen nur bei schwersten Infektionen und möglichst nur nach Prüfung der Erregerempfindlichkeit zur Anwendung kommen. Nebenbei soll erwähnt werden, daß Peritonitis eine der wichtigsten und erfolgreichsten Indikationen für die Durchführung einer pharmakologischen Hibernisation darstellt *(Wiemers u. Kern)*.

Infizierte vaginale Operationswunden nach Uterusexstirpation bzw. Scheidenplastik wurden mit Erfolg durch vaginale Einlagen von Achromycinkapseln zu 250 mg 2—4 Tage lang behandelt. Die Substanz der tags zuvor durchgeführten Einlage ist nach Auflösung der Kapsel häufig an umschriebenem Bezirk zu tasten und wird durch einige Fingerbewegungen verteilt. Der pH-Wert der gelösten Substanz beträgt etwa 3,5. Diese Säuerung ist erwünscht, da vaginale Infektionen mit Alkalisierung des Vaginalinhalts einhergehen.

Bei einzelnen Fällen, bei welchen es nach Durchführung vaginaler Operationen in besonderem Maße darauf ankam, das Operationsergebnis nicht zu gefährden, z. B. nach Rezidivoperationen wegen Prolaps, wurden derartige vaginale Achromycin-Einlagen prophylaktisch durchgeführt. Danach wurden kein Auftreten des sonst nach Scheidenplastiken vorhandenen fötiden Fluors und stets primäre Wundheilung festgestellt. Generelle prophylaktische Einlagen von Antibiotika nach vaginalen Operationen müssen jedoch wegen Gefahr der Selektion resistenter Keime abgelehnt werden.

Schrifttum: Dyroff, R.: persönliche Mitteilungen. — Hegemann, G.: Geburtsh. u. Frauenheilk., 16 (1954), S. 97.; Med. Klin., 16 (1957), S. 620. — Holtdorf, H.: Ref. Ber. ges. Gynäk. Geburtsh., 63 (1957), S. 2. — Kern, F.: Prä- und postoperative Behandlung bei gynäkologischen Operationen. Karger, Basel (1958). — Kikuth, W. u. Grün, L.: Dtsch. med. Wschr., 82 (1957), S. 549. — Koller, Th., Merz, W. R., Stamm, A. u. Marbet, R.: Seitz-Amreich, Biologie u. Path. d. Weibes, I. Ergänzungsband, Urban & Schwarzenberg, München (1957). — König, W.: Der operierte Kranke, Barth, J. A., Leipzig (1941). — Kraatz, A.: Mikulicz-Radecki, Früherkennung und Behandlung des weiblichen Genitalkarzinoms. Enke, Stuttgart (1957). — Nordmann, O.: Die Chirurgie, Bd. I/1, Urban & Schwarzenberg, Berlin u. Wien (1940). — v. Schubert, E.: Zbl. Gynäk., 79 (1957), S. 1881. — Segschneider, P.: persönliche Mitteilungen. — Sigrist, M.: Geburtsh. u. Frauenheilk., 17 (1957), S. 938. — Sigg, K.: Münch. med. Wschr., 99 (1957), S. 611 — Spörlein, S.: Medizinische, 10 (1958), S. 385. — Tomaschek, G.: Mikulicz-Radecki, Früherkennung und Behandlung des weiblichen Genitalkarzinoms. Enke, Stuttgart (1957). — Waschke, G.: Zbl. Gynäk., 79 (1957), S. 1609. — Wiemers, K. u. Kern, E.: Die postoperativen Frühkomplikationen. Thieme, Stuttgart (1957). — Willenegger, H., Sigg, K., Egli, E. u. Binswanger, J.: Schweiz. med. Wschr. Beiheft zu Nr. 24 (1957), S. 739. — Zürn, L.: Münch. med. Wschr., 98 (1956), S. 1335.

Anschr. d. Verf.: Priv.-Doz. Dr. Kurt Michalzik, Oberarzt an der Univ.-Frauenklinik, Erlangen.

DK 618.1 - 089.1

Aus der Inneren Abt. des Städt. Krankenhauses Berlin-Wannsee (Chefarzt: Dr. Dr. med. *H. Düsterdiek*)

Der Priapismus und seine Behandlung

von V. BRAUN

Zusammenfassung: Für den Priapismus ist die anhaltende, schmerzhafte Erektion des Membrum virile pathognomonisch. Begleitende libidinöse Emotionen werden fast immer vermißt. Die akute Krankheitserscheinung wird am besten als Syndrom aufgefaßt. Seine nähere Definition ist möglich:

1. nach pathogenetischen Faktoren (leukämisch-thrombotischer bzw. toxisch-nervöser Priapismus usw.),
2. nach dem Lokalbefund (Neigungswinkel des Membrums zum Rumpf in stehender Haltung, Umfangsvermehrung, Konsistenzzunahme (deren umschriebene Lokalisation), Druckschmerzhaftigkeit, Temperatur u. a.) sowie
3. nach dem Krankheitsverlauf (Häufigkeit und Dauer des Syndroms).

Weitere auslösende Faktoren und deren Grundleiden werden in dem Aufsatz mitgeteilt.

Eine symptomatische Besserung des Syndroms muß oft schon als ausreichender Behandlungserfolg gewertet werden, da in der Therapie ätiologische und pathogenetische Faktoren nicht immer zu berücksichtigen sind. Der thrombotische Priapismus kann heute mit Antikoagulantien (Liquemin, Markumar [Wz.] u. a.) erfolgreich behandelt werden. Die antithrombotische Therapie ist den herkömmlichen operativen Maßnahmen vorzuziehen. Die übliche Sedationsbehandlung des nervösen Priapismus (Barbiturate, Phenothiazine u. a.) erfordert den Einsatz sehr hoher Dosen, unerwünschte Begleiterscheinungen (Hypnose) sind daher unvermeidbar. Reserpin (Sedaraupin Wz.) zeigte bei einem selbst behandelten Erkrankungsfall

einen nahezu spezifischen Effekt, nachdem andere Mittel zuvor versagt hatten. Die neurale Infiltrationsanästhesie mit Novocain (Wz.), Impletol (Wz.) (N. pudendalis, präsakrale Überflutung), stellte eine zusätzliche therapeutische Maßnahme dar, die vor allem bei klinischer Behandlung des Syndroms versucht werden sollte. Bei der Induratio penis (plastica) werden heute bevorzugt Cortisonpräparate mit Depotwirkung (Scheroson [Wz.], Decortin [Wz.]) lokal injiziert. Die erzielten Erfolge sind bisweilen sehr gut. Die Strahlentherapie hat ihren bisherigen Wert nicht eingebüßt. Die Vitamin-E-Medikation (Langzeitbehandlung mit hohen Dosen) ist problematisch, kann aber durchaus versucht werden.

Summary: The continuous painful erection of the membrum virile is pathognomic for priapism. Concomitant libidinous emotions are almost regularly lacking. The acute clinical picture is best termed as a syndrome. It is characterized:

1. According to pathogenetic factors (leucaemic, thrombotic, or toxic nervous priapism, etc.)

2. According to local evidence (angle of incidence of the membrum to the upright trunk, increased circumference, increased consistency (its circumscribed localization), pain caused by pressure, temperature etc).

3. According to course of the disease (frequency and duration of the syndrome).

Further eliciting factors and their underlying diseases are described in the article.

A symptomatic improvement of the syndrome must often be considered as an adequate result of therapy, because etiological and pathogenetic factors cannot always be taken into consideration. Thrombotic priapism can nowadays be successfully treated by administration of anticoagulants (liquemin, markumar, etc.) The antithrombotic therapy is preferable to the hitherto used operative interventions. The usual sedative therapy of nervous priapism (barbiturates, thiophenazones, etc.) requires administration of very high doses. Undesired side-effects (hypnosis) are therefore unavoidable. In one case of own observation reserpine (sedaraupin) showed an almost specific effect after other drugs had failed.

Résumé: On entend par priapisme l'érection douloureuse et persistante du membre virile. La plupart du temps cette érection n'est pas accompagnée de sensations valuptueuses. Sous la forme aigue, cette maladie se conçoit plutôt comme syndrome. Il est possible d'en donner une définition plus précise.

1. D'après des facteurs pathogénétiques (priapisme thrombotique — leucémique ou toxique — nerveux).

2. D'après des signes locaux (angle d'inclinaison du membre en état d'érection avec le tronc, acroissement de la circonférence, augmentation de la consistance, douleur à la pression, température ainsi que.

3. D'après l'évolution de la maladie (fréquence et durée du syndrome).

Cette étude fait également connaitre d'autres facteurs pathogénétiques ainsi que les maladies primaires dont ils sont la conséquence.

Souvent, on peut déjà considérer une amélioration symptomatique du syndrome comme un résultat suffisant du traitement car dans la thérapeutique on ne peut pas toujours tenir compte des facteurs étiologiques et pathogénétiques.

Actuellement on peut traiter avec succès le priapisme thrombotique par les anticoagulants (Liquemin, Markurmar (R) (etc.). Il faut préférer la thérapeutique antithrombotique aux mesures opératoires traditionnelles. Le traitement sédatif ordinaire du priapisme nerveux (Barbiturates phenothrazine etc.) exige l'emploi de très hautes doses, ce qui ne manque pas d'entraîner des phénomènes d'accompagnement facheux (Hypnose). Chez un malade que nous avons traité la reserpin (Sedaranpin [R]) a montré un effet presque spécifique après que d'autres remèdes furent restés sans effet.

L'anesthésie neurale par infiltration à l'aide de novocaine (R) d'implétol (R) (nerf pudendalis, congestion présacrale) a représenté une mesure thérapeutique supplémentaire qui devrait être surtout tentée dans le traitement clinique du syndrome. Dans le cas d'induratio-penis (plastica) on accorde actuellement la préférence à des injections locales de spécialités à la cortisone-retard (Scheroson [R] Decortin [R]). On a parfois obtenu de très bons résultats.

L'actinothérapie n'a pas perdu la valeur qu'elle avait jusqu'ici. La médication par les vitamines E (traitement de longue durée à hautes doses) est problématique, mais il faut absolument la tenter.

Unter dem medizinischen Begriff des **Priapismus***) wird eine schmerzhafte Dauererektion des männlichen Gliedes verstanden. Das Leiden ist selten und tritt vorzugsweise nächtlich in Erscheinung. Sexuelle Erregungsmerkmale werden fast immer vermißt. Post cohabitationem schließt es sich unmittelbar der libidinösen Erektion an und wird dann ganz besonders qualvoll empfunden. Demzufolge wird die Libido sexualis von den Betroffenen mehr gefürchtet als gesucht. Zuweilen genügt selbst schon der geringe Druckreiz der Kleidung oder Bettdecke — durch die willkürliche Abwinkelung des Gliedes begünstigt —, um das Phänomen auszulösen oder auch die Schmerzen beträchtlich zu verstärken.

Entstehung und Wesen der wohl am besten als Syndrom aufzufassenden Krankheitserscheinung sind verschiedenartig. Thrombotische Prozesse, im Bereich der Schwellkörper lokalisiert, sollen zu anhaltenden Blutstauungen führen und hauptsächlich den leukämischen Priapismus verursachen**). Der in solchen Fällen stets vorhandene Milztumor begünstigt mitunter durch die mechanische Behinderung des venösen Abflusses in den Bauchvenen die Thromboseentstehung (7). Daneben ist eine traumatische Genese des thrombotischen Priapismus bekannt (24). Hierzu gehören wahrscheinlich auch noch Erkrankungsfälle, bei denen eine Septikämie die Thrombenbildung in den Corpora cavernosa begünstigt. Das Krankheitsbild des Typhus und der Streptokokkensepsis kann bekanntlich durch einen bakteriellen thrombotisch-metastatischen Priapismus kompliziert sein, wie es z. B. *Eichhoff* bei einem autoptisch gesicherten Fall von Streptokokkensepsis nachgewiesen hat.

Die Thrombosetheorie allein ist aber unbefriedigend, da sie nur eine Entstehungsart des Syndroms darstellt. Wir finden sogar den Priapismus noch etwas häufiger nach traumatischen Rückenmarksläsionen und anderen spinalen Reizzuständen, die mittelbar zur genannten Störung führen.

Leukämische Zellwucherungen, im Bereich des Rückenmarks lokalisiert, wären nur ein Beispiel der hier möglicherweise in Betracht kommenden zahlreichen pathogenetischen Faktoren. Im Schrifttum werden als Grundkrankheiten die Gicht, multiple Sklerose, progressive Paralyse und schließlich die verschiedenen Myelitisformen beschrieben, denn im Verlauf dieser sowie auch einiger anderer Grundkrankheiten (Tumoren) entsteht zuweilen eine nachhaltige Irritation des Genitalzentrums (I.—IV. Sakralsegment). Es ist wichtig zu wissen, daß nicht nur Schädigungen im unmittelbaren Bereich des Zentrums zum Priapismus führen; auch oberhalb des Sakralmarkes gelegene Läsionen — besonders im Pons- und Großhirnrindenbereich — können mittelbar die physiologische Funktion desselben irritieren und somit die Genitalstörung auslösen.

Auch im Gefolge akuter und chronischer Intoxikationen wird die Krankheitserscheinung höchst selten beobachtet; so beschreibt *Meyer* (1924) einen Vergiftungsfall mit 1,8 g Yohimbin, das irrtümlich an Stelle von Aspirin (Wz.) eingenommen wurde. Nach etwa 45 Minuten verlor der Patient das Bewußtsein und bot für 30 Minuten das Syndrom des Priapismus. Gleichzeitig war die Vasomotorik schwer beeinträchtigt. — Ob auch durch therapeutische Dosen und durch chronischen Gebrauch des Yohimbins — das Reinalkaloid bewirkt hauptsächlich eine Enthemmung des Genitalzentrums sowie eine Mehrdurchblutung der Organe des kleinen Beckens — ebenfalls ein Priapismus im Sinne des Krankheitsbegriffes (ohne

*) Die Krankheitsbezeichnung entstammt der griechisch-römischen Mythologie, in welcher Priapos, ein Sohn des Dionysos und der Aphrodite (oder auch einer Nymphe), als Gott der Zeugungskraft und der üppigen Fruchtbarkeit verehrt wurde; nach einer anderen Tradition galt Hermes als sein Vater. Die uns erhaltenen Darstellungen zeigen ihn gewöhnlich als bärtigen, nach asiatischer Sitte gekleideten Heros mit auffallend großem Zeugungsgliede, in dem aufgehobenen Schurz seines Gewandes Baumfrüchte und Trauben tragend (nach Brockhaus' Konvers.-Lexikon Bd. 13, 433 (1908).

**) Nach Dawson und Cattaneo haben 20 bzw. 40% aller Priapismusfälle eine leukämische Pathogenese.

wesentliche libidinöse Erregungsmerkmale) ausgelöst werden kann, erscheint uns fraglich, wird aber im Schrifttum angegeben (12, 15, 17). — Unlängst haben *Landes* und *Vossius* (1958) den Priapismus als seltenes Symptom einer chronischen Kohlenoxydvergiftung beschrieben. Die Verf. erklären die Entstehung mit der vielleicht erwerbbaren Empfindlichkeit gegenüber häufiger Kohlenoxydeinwirkung und der bekannten anoxämischen Schädigung des ZNS durch Kohlenoxyd. Als ein extremes Beispiel wird der präfinale Priapismus bei akuten Erstickungszuständen angeführt, weil auch diese Erscheinung auf einer anoxämischen Irritation neuraler Zentren beruht. Um den Ausführungen der Verf. zustimmen zu können, muß zunächst abgewartet werden, ob auch bei ähnlich gelagerten chronischen Kohlenoxydvergiftungen ein symptomatischer Priapismus beobachtet wird.

In einer klinischen Studie über spontane Blutungen unter Cumarin-Derivaten beschreibt *Imdahl (34)* u. a. die Krankheitsgeschichte eines 61j. Mannes, bei dem infolge Überdosierung ein anhaltender Priapismus mit einem Gliedumfang von 18 cm ausgelöst worden ist (Quickwert 48%, am folgenden Tage 0%). Bei erhaltenem Analreflex war eine größere Blutung in das Rückenmark als Ursache für den Priapismus auszuschließen. Die aufgehobene Miktionsfähigkeit kam innerhalb weniger Stunden spontan in Gang. Durch Punktion wurden 200 ccm altes, dickflüssiges Blut aus den Corpora cavernosa entfernt. Obwohl die Blutung durch gezielte, aber nicht rechtzeitig eingeleitete Gegenmaßnahmen (Konakion Wz.) einzeitig blieb, konnte eine nachfolgende Nektrotisierung der Penishaut nicht verhindert werden. — Wir werden an anderer Stelle sehen, daß die Antikoagulantientherapie heute zu den aussichtsreichsten Behandlungsmaßnahmen des thrombotischen Priapismus leistungsfähiges Labor vorausgesetzt. Daneben ist der Priapismus noch als seltene Komplikation der chronischen Bleivergiftung bekannt (17).

Gelegentlich tritt die psycho-neurotische Komponente des Syndroms besonders deutlich hervor. Wir sprechen dann von einem Priapismus neuroticus, der mit der Krankheitserscheinung des Vaginismus der Frau vergleichbar ist (18).

Rein funktioneller Natur und in der Regel nicht krankhaft ist der Adoleszentenpriapismus, der meist am Morgen vor dem Erwachen einsetzt. Häufig ist diese Unterform des nervösen Priapismus auch noch in einem höheren Lebensalter anzutreffen. Sobald libidinöse Erregungsmerkmale hinzukommen, ist die Störung auch unter dem medizinischen Begriff Satyriasis faßbar. Zwischen beiden Abnormitäten sind die Übergänge fließend. Über die Entstehungsweise des morgendlichen Priapismus äußert *v. d. Velde*, daß er reflektorisch durch die starke Füllung der Harnblase während des Schlafes ausgelöst wird.

Die Induratio penis (plastica) kann in ihrer ausgeprägtesten Erscheinungsform ebenfalls die geschlechtliche Erregungsart des Priapismus verursachen; hier beruht die kavernöse Blutstauung auf einer indurativen Bindegewebswucherung im Organ selbst. Die Grundkrankheit ist ihrem Wesen nach mit der entzündlich-narbigen Schrumpfung der Palmaraponeurose (Dupuytrensche Kontraktur) vergleichbar.

Noch einmal zusammenfassend läßt sich feststellen, daß der symptomatische Priapismus immer auf einer krankhaften Blutstauung beruht, die entweder im Organ selbst oder aber durch eine nervöse Irritation des Genitalzentrums ausgelöst wird. Die hierfür in Frage kommenden mannigfachen Ursachen zu klären, sollte in jedem Einzelfall versucht werden, denn einen primären bzw. idiopathischen Priapismus gibt es sehr wahrscheinlich nicht.

In einem von uns beobachteten **Erkrankungsfall**, der hier die Klinik des **nervösen Priapismus** veranschaulichen mag, handelte es sich um einen 58j. Kaftfahrer (25 Berufsjahre), der seit etwa 6 Jahren an einem vorzugsweise nächtlichen, sehr schmerzhaften Priapismus litt. Die Genitalstörung begann zusammen mit einer hartnäckigen Lumbago, die sich bald zu einem beiderseitigen Lumbago-Ischias-Syndrom erweitert hatte. Der Patient schilderte ziehende und bohrende Schmerzen gelegentlich auch stechenden Charakters, die in der Lenden- und Kreuzbeingegend begannen und dem Nervenverlauf folgend bis in die Unterschenkel und Füße ausstrahlten. Während die neuralgischen Schmerzen im Laufe der Zeit nachließen, blieb der Priapismus bestehen.

Untersuchungsbefunde im einzelnen: Die LWS war stark fixiert und die Muskulatur der Umgebung verspannt. Die aktive und passive Beweglichkeit der unteren Extremitäten waren erhalten, des weiteren waren die Reflexe seitengleich auslösbar, keine Kloni. Wiederholte Sensibilitätsprüfungen ergaben über den Glutaei und auf den Innenseiten der Oberschenkel eine hyperästhetische Zone (Reithosenbezirk), die aber nicht sicher abgrenzbar war. Im Liquor cerebrospinalis fehlte eine Eiweißvermehrung, und auch die Zellzahl entsprach der Norm. Wa. R. negativ, Blutbild, Urin und andere Routineuntersuchungen ebenfalls o. B. — Die Röntgendiagnostik der WS ergab eine mäßige Osteochondrose der HWS und zwischen LWK IV und V Zeichen einer Bandscheibenschädigung mit sekundären spondylarthrotischen Veränderungen geringeren Grades. Bei der lumbalen Luftfüllung fand sich kein Anhalt für einen Bandscheibenprolaps, und auch bei der Myelographie floß das Kontrastmittel unbehindert durch den Lumbalkanal. Im Stehen sammelte es sich unterhalb des Conus terminalis. Auf der seitlichen Aufnahme zeigte sich in Höhe des 5. Intervertebralspaltes eine Eindellung, die zunächst den dringenden Verdacht auf einen dorsalen Bandscheibenprolaps erweckte, zumal das Kontrastmittel bei sagittalem Strahlengang eine taillenförmige Einschnürung erkennen ließ. Bei späteren Kontrollen jedoch wurde der Befund nicht bestätigt. — Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die Krankheitserscheinungen im wesentlichen dem zuerst von *Cotugno* (1764) beschriebenen Lumbago-Ischias-Syndrom entsprechen, das auf einer chronischen Irritation des Plexus lumbo-sacralis beruht und bei gleichzeitiger Beteiligung des Genitalzentrums, zuweilen mit einem Priapismus gekoppelt, in Erscheinung tritt. Wir können heute der Erstbeschreibung des Syndroms durch *Cotugno* hinzufügen, daß bei ungünstiger Disposition Kraftfahrer besonders gefährdet sind*).

Die Behandlung des Priapismus

Eine gewissenhafte Diagnostik hat zunächst zu klären, ob durch medikamentöse oder operative Maßnahmen die Grundkrankheit beseitigt werden kann. Des öfteren jedoch dürften ätiologische und pathogenetische Faktoren nicht ohne weiteres zu berücksichtigen sein. Eine symptomatische Besserung des Syndroms muß dann schon als ausreichender, wenn auch unbefriedigender Behandlungserfolg gewertet werden.

A. Therapie des nervösen Priapismus

Mit den gebräuchlichen Arzneimitteln wird hauptsächlich versucht, die nervöse Regulationsstörung des Genitalzentrums graduell und reversibel zu unterbrechen. Die hierfür geeigneten Symptomatika wirken unspezifisch; da sie meistens sehr hoch dosiert werden müssen, machen sich unerwünschte Begleiterscheinungen leider allzu häufig bemerkbar.

Als brauchbare Sedativa wurden früher überwiegend Bromsalze eingesetzt, während gegenwärtig Barbiturate bevorzugt gegeben werden. Eine Dauerschlafbehandlung in Kombination mit Phenothiazinsubstanzen kann ebenfalls versucht werden (17).

Novocain (Wz.) lokal, beispielsweise in der von *Pendel* angegebenen Infiltrationstechnik verabfolgt, stellt zweifellos eine Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten dar. Das Verfahren sollte vor allem bei der klinischen Behandlung des Syndroms angewendet werden.

Der von uns erwähnte Patient war bereits über 8 Wochen

*) Das Syndrom ist erstmalig von dem neapolitanischen Anatomen und Chirurgen D. Cotugno im Jahre 1764 beschrieben worden (Literatur: De ischiade nervosa commentarius: apud Frateres Simmones, Napoli 1764. — Deutsche Übersetzung: Abhandlung vom nervigen Hüftweh, Leipzig 1792. — Die Quellenangaben sind dem „Wörterbuch der klin. Syndrome", Urban & Schwarzenberg, Berlin, München, Wien 1957, entnommen.

stationär mit Luminal (Wz.), Somnifen (Wz.) und einigen anderen Barbituraten praktisch erfolglos behandelt worden. Ebenfalls waren Versuche mißlungen, wenigstens während der Nächte eine symptomatische Schmerzerleichterung mit Allional (Wz.) oder Veramon (Wz.) herbeizuführen. Lediglich mit Novocain (Wz.) 0,5%, das nach der von *Pendel* angegebenen Infiltrationstechnik appliziert wurde (200,0 ccm), war eine Schmerzerleichterung erreichbar, die 1—2 Nächte anhielt. Dem Patienten sind dann von uns Novalgin (Wz.) i.v. (6,0 ccm) und zusätzlich 1 tabul. Noctal (Wz.), später 1 tabul. Phanodorm (Wz.) abends gegeben worden. Dennoch bestanden Schmerzen und Dauererektionen unverändert fort.

Nach 20tägiger stationärer Beobachtungszeit erhielt der Patient versuchsweise 1,0 mg Reserpin (Sedaraupin Wz.) i.m. und weiterhin 1 tabul. Phanodorm (Wz.). Nach 3 Tagen wurde die Reserpindosis auf 2,5 mg pro die bzw. pro nocte gesteigert. — Der Priapismus reagierte bereits auf die erste Injektion. Er blieb aus, nachdem die Erhöhung der Reserpindosis erfolgt war (4. Nacht). Nach 9tägiger Medikation wurde die Droge versuchsweise abgesetzt (Auslaßversuch). Der Patient hatte bis zu diesem Zeitpunkt insgesamt 18,0 mg Reserpin i.m. erhalten. Das während der Behandlungszeit als lästig empfundene Benommenheitsgefühl und die offensichtliche Antriebsschwäche waren zwischen dem 3. und 4. Tag post medicationem nicht mehr vorhanden. Der Priapismus setzte jedoch noch nicht wieder ein. Erst am 15. Tag post medicationem trat die Erscheinung erneut auf, und zwar unvermindert stark und dauerhaft. Nach weiteren 7 Beobachtungstagen wurde von neuem Reserpin i.m. gegeben. Wir wählten die Hälfte der im Vorversuch eingesetzten Dosis (0,5 mg). Nach der 3. Injektion blieben die Krankheitserscheinungen aus. — Eine Erhaltungsbehandlung war anschließend mühelos durchführbar, indem ½ tabul. Sedaraupin „forte" (Wz.) = 0,5 mg Reserpin oder auch 2—3 Dragées Raupina (Wz.) = 0,4 bzw. 0,6 mg Reserpin regelmäßig verabfolgt wurden. Unerwünschte (Neben)wirkungen traten nicht auf (gegenwärtige Gesamtbeobachtungszeit 10 Mon.).

Es bleibt zu klären, ob der nervöse Priapismus und möglicherweise auch noch andere Erregungsstörungen des Genitalzentrums (z. B. Hypersexualität, Masturbatio, Ejaculatio praecox u. a.) durch Reserpin im Sinne einer Dämpfung beeinflußbar sind. Der hier vermerkte, mit Reserpin erfolgreich behandelte Erkrankungsfall mag als erster Hinweis dienen. Auf eine Besprechung der Drogenwirkung wird verzichtet, da hierüber bereits in zahlreichen pharmakologischen und klinischen Arbeiten ausführlicher als hier berichtet worden ist.

B. Therapie des thrombotischen Priapismus

Die einzige aussichtsreiche Behandlungsmaßnahme des thrombotischen Priapismus war früher die chirurgische Inzision oder Ausräumung der Corpora cavernosa. Demgegenber können wir heute eine Antikoagulantien-Therapie mit Heparin (Liquemin Wz.) oder Dicumarol(derivate) (Marcumar Wz.) versuchen. Auf Grund der erprobten Wirksamkeit dieser Mittel kann die Behandlung verhältnismäßig früh eingeleitet und — falls erforderlich — über längere Zeit durchgeführt werden.

Nach *Fraser* sind Antikoagulantien bisher bei zwei Erkrankungsfällen mit Erfolg gegeben worden. In der Arbeit wird von einem 13j. Jungen berichtet, der beim Fußballspiel durch Stoß in die Dammgegend verletzt wurde. Etwa 40 Stunden später entstand ein schmerzhafter Priapismus neben Fieber und Dysurie. Blutbild, Urin- und andere Routineuntersuchungen waren o. B. — Nachdem eine Spinalanästhesie keinen Effekt gezeigt hatte, wurde zur Verhinderung einer Thrombenbildung in den Corpora cavernosa die Behandlung mit Antikoagulantien als alleinige therapeutische Maßnahme durchgeführt, in deren Verlauf der Priapismus innerhalb von zwölf Tagen allmählich zurückging.

Ein erster Ansatz und gleichsam Vorläufer der Behandlung des thrombotischen Priapismus mit gerinnungshemmenden Substanzen ist in den Versuchen von *Bayley, Cassuto* u. a. zu erblicken, das in den Schwellkörpern aufgestaute und eingedickte Blut durch Punktion (Aspirationsversuch) und anschließende Spülung mit 3,8% Natriumzitrat-Lösung zu entfernen. Nach dem Eingriff ist es ratsam, einen Druckverband anzulegen, der ein allzu schnelles Nachlaufen des Blutes sowie an der Einstichstelle die Bildung eines Hämatoms verhindern soll. In dem unlängst von *Landes* und *Vossius* mitgeteilten Erkrankungsfall bildete sich dennoch ein subakutes Hämatom unmittelbar nach dem Eingriff. Die Verff. sind der Meinung, einen anhaltenden Wirkungseffekt nach der dritten Spülung erzielt zu haben. Die Tatsache, daß ihr Patient zusätzlich Antithrombotika, Antibiotika und Hirudoid-Salbe lokal erhielt, wird in der Arbeit zwar erwähnt, doch bei der Beurteilung des Behandlungserfolges leider nicht mit berücksichtigt, obwohl angenommen werden darf, daß ganz besonders die miteingesetzten Antithrombotika in ihrer Wirkung auf den Priapismus nicht indifferent geblieben sind. Der Schwellkörperpunktion und den systematischen Spülungen mit Natriumzitrat-Lösung möchten wir mehr die Bedeutung einer zwar brauchbaren aber nicht ganz ungefährlichen Ergänzungsbehandlung zuschreiben (Emboliegefahr). — Eine noch ältere therapeutische Maßnahme ebenfalls mit antithrombotischer Tendenz ist von *Schönfeld* angegeben worden. Dem Verf. gelang bei einem Fall von Priapismus, der allen zu Gebote stehenden Behandlungsverfahren getrotzt hatte, die Blutstauung durch wiederholtes Ansetzen von 7 bis 8 Blutegeln am Damm und Glied zu beseitigen.

C. Therapie der Induratio penis (plastica)

Das Krankheitsbild der Induratio penis (plastica) ist seit dem 18. Jahrhundert bekannt (1743). Es fehlt jedoch noch immer ein therapeutisch befriedigendes Behandlungsverfahren, sei es chirurgischer, radiologischer oder medikamentöser Art. Die operative Entfernung der krankhaften Bindegewebsbildungen führt fast immer zu einer beträchtlichen Schädigung der Schwellkörperfunktion, mitunter zu einem völligen Verlust der Erektionsfähigkeit. Es besteht auch immer die Gefahr, daß postoperativ neue Indurationsherde entstehen. Die Röntgentherapie wirkt sich aber sehr häufig in gleicher Weise aus und bessert die begleitenden Beschwerden meist nur unerheblich (14). Dagegen scheint sich in der medikamentösen Therapie der Krankheit mit Hilfe des Cortisons und seiner Derivate ein echter Fortschritt anzubahnen.

Nach *Theasley* lassen sich durch lokale Cortison-Gaben hauptsächlich die Schmerzsensationen beseitigen. Der Verf. hat sechs Patienten in gleicher Weise behandelt, indem er sechsmal innerhalb einer Woche 25 mg des Hormons zusammen mit einem Lokalanästhetikum in die fibrotischen Bezirke injizierte. Während alle Patienten schmerzfrei wurden, bildete sich die zum Syndrom gehörende Deviatio penis nur bei drei Fällen vollständig zurück. — Nach den Feststellungen von *Hasche-Klünder* kann die Injektionsserie nach einer sechswöchigen Behandlungspause unbedenklich wiederholt werden. — Ebenfalls durch örtliche Injektionen von Hydrocortison gelang es *J. Gay Prieto*, zehn von elf Patienten zu heilen. — Nicht ganz so überzeugend sind die von *Bodner u. Mitarb.* erzielten Behandlungserfolge ausgefallen. Die Verfasser berichten über die lokale Anwendung von Cortison, Hydrocortison, Hyaluronidase und deren Kombination bei insgesamt 44 Patienten. Nach einer 10- bis 40wöchigen Behandlungszeit hatte sich der Lokalbefund bei 20 Patienten gut, bei 15 Patienten ausreichend und bei 9 Patienten nicht gebessert. Da Cortison und seine Homologen eine symptomatische Wirkung entfalten, deren therapeutischer Wert bei der Induratio penis (plastica) noch nicht ausreichend überblickt werden kann, besteht gegenwärtig kein Grund, die älteren Behandlungsverfahren als überholt abzutun. Es steht hier an erster Stelle die Strahlentherapie, die bekanntlich am besten mit der Chaoulschen Nahbestrahlungsröhre erfolgt.

Nach *Schirren* gibt man 4—5 Kurzserien (zweimal 400 r) in 8—10wöchigen Abständen und hält am besten einen FHA von 5 cm ein. Eine enge Feldausblendung und die gleichzeitige

Kompression des Penis mit einer 2 mm starken Cellonplatte werden ebenfalls empfohlen. Der Verf. warnt besonders vor einer allzu intensiven Röntgenbestrahlung älterer Herde, da auch mit höheren Röntgendosen nicht die Rückbildung der Indurationen erzwungen werden kann, denn nur bei 1/3 der Erkrankungsfälle ist mit der radiologischen Behandlung die angestrebte Heilung erreichbar.

Zum gleichen Thema nahm *Nikolowski* auf dem Karlsruher Therapiekongreß 1951 und in mehreren Veröffentlichungen Stellung. Der Verf. sah absolute Heilungserfolge bei etwa 25—40% seines Krankengutes, wenn er 1—2 Serien mit der Chaoulschen Nahbestrahlungsröhre (dreimal 400 r) oder mit Radium (dreimal 600 r) in zweitägigen Abständen verabreicht hatte. Erforderlichenfalls wurden die Bestrahlungen frühestens nach 4—6 Monaten wiederholt, da nach Meinung des Verf. bis zu diesem Zeitpunkt mit Spätreaktionen zu rechnen ist.

Im selben Vortrag berichtete *Nikolowski* über therapeutische Erfahrungen bei einer größeren Patientengruppe mit hochdosierten Vitamin-E-Gaben (tägl. 150—300 mg bis zu einer Gesamtmenge von 10,0—30,0 g). Der Prozentsatz absoluter Heilungen entsprach dem der radiologischen Behandlung. — Beim Versuch, Strahlentherapie und Vitamin-E-Behandlung zu kombinieren, wurde kein besseres Ergebnis erreicht. — Bei der Vitamin-E-Behandlung ergaben sich gegenüber der Strahlentherapie einige Besonderheiten. Die Konsistenz der Infiltrate und die Begleitbeschwerden verminderten sich rascher und auch sicherer unter der Wirkung des Vitamin E. Der Umfang der Infiltrate und die Abwinkelung des Gliedes wurden indessen durch beide Behandlungsarten gleich gut bzw. gleich schlecht beeinflußt. — Den Vorzügen der Vitamin-E-Behandlung stehen jedoch auch einige unerwünschte (Neben)wirkungen gegenüber. Es war bei einigen Patienten die Libido sexualis noch weiter vermindert und die Spermiogenese vorübergehend gestört bis aufgehoben.

In diesem Zusammenhang sei auch auf die von *Scott* und *Scardino, Katz-Galatzki, Süsse* und *Aurig, Steinberg, Staehler* sowie die von *Gartmann* und *Sieler* mitgeteilte Besserung der Induratio penis (plastica) durch mehrmonatige Verabreichung hoher Dosen Vitamin E verwiesen. Die Behandlungserfolge der letztgenannten Verfasser waren nach einhalbjähriger peroraler Medikation von 250 mg pro die (insgesamt 30,0—45,0 g) nicht so gut wie der nach einem Jahr erzielte Wirkungseffekt (insgesamt 90,0 g). Im Gegensatz hierzu halten *Pillokat* und *Hasche-Klünder* die Wirkung des Vitamin E bei der Induratio penis (plastica) für unsicher.

Neben den strahlentherapeutischen Möglichkeiten und der Ergänzungsbehandlung mit Vitamin E kann gelegentlich auch ein mehrmonatiger Behandlungsversuch mit peroralen oder intramuskulären Nikotin-Säure-Gaben aussichtsreich sein *(Grassi)*.

Schrifttum: 1. Arnoldt: Fragekastenantwort i. d. Dtsch. med. Wschr., 82 (1957), 34, S. 1388. — 2. Bayley, H.: Brit. J. Surg., 35 (1948), S. 298. — 3. Bodner, H. u. Mitarb.: J. Urol., 72 (1954), 3, S. 400. — 4. Cassuto, A.: Arch. ital. Derm., 20 (1947), S. 46. — 5. Cattaneo, L.: Zit. b. Callomon, F. u. Jadassohn, J. i. d. Hdbch. f. Haut-Geschl. Krkh., Bd. 21 (1927), S. 205. — 6. Dawson, G. R.: J. Urol., 57 (1939), 42, S. 821. — 7. v. Domarus, A.: „Grundriß der Inn. Med.", Springer-Verlag, Berlin (1941). — 8. Eichhoff, B.: Zit. b. Kuhle, J. i. Zbl. Chir., 34 (1930), S. 2102. — 9. Fraser, W. J.: Brit. med. J. (1955), 4936, S. 419, ref. i. d. Z. Haut- u. Geschl.-Kr. Berlin, 24 (1958), 5, S. 154. — 10. Gartmann, H. u. Sieler, H.: Derm. Wschr., 128 (1953), 50, S. 1213. — 11. Gay Prieto, J.: Act. dermo-sifiliogr., 46 (1955), S. 715, ref. i. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr., 94 (1956), 3/4, S. 228. — 12. Goltz, (Dissertation): „Über Beziehungen des Yohimbins und seiner Derivate zum autonom. Nervensystem", Hamburg 1956. — 13. Grassi, A.: Ref. i. d. Derm. Wschr., 129 (1954), 19, S. 487. — 14. Hasche-Klünder, R.: Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), 27, S. 1088. — 15. Haar, H.: Med. Klin., 44 (1949), S. 695. — 16. Katz-Galatzki, T.: J. Amer. med. Ass., 142 (1950), 17, S. 1393. — 17. Landes, E. u. Vossius, G.: Dtsch. med. Wschr., 83 (1958), 17, S. 764. — 18. Matussek, P. i. d. Buch v. Giese, H.: „Die Sexualität der Menschen", Stuttg. 1955. — 19. Meyer, O.: Dtsch. med. Wschr., 47 (1924), 50, S. 1513. — 20. Nikolowski, W.: Therapiewoche, 2 (1952), S. 372. — 21. Nikolowski, W.: Medizinische (1953), 37, S. 1206. — 22. Nikolowski, W.: Ärztl. Prax., 28 (1955), S. 9. — 23. Pillokat, A.: Dtsch. Gesundh.-Wes., 39 (1952), S. 1227. — 24. Rösler, C.: Münch. med. Wschr., 82 (1935), S. 217. — 25. Schirren: Zit. b. Arnoldt. — 26. Schönfeld, W.: Derm. Wschr., 118 (1943), 9, S. 153. — 27. Scott, W. W. u. Scardino, P. L.: J. Amer. med. Ass., 137 (1948), 12, S. 1088. — 28. Scott, W. W.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 52 (1949), S. 390. — 29. Staehler, W.: Dtsch. med. Wschr., 78 (1953), 42, S. 1449. — 30. Steinberg, C. L.: Z. org. ges. Chir., 126 (1952), 1/2, S. 138, ref. in Klin. Wschr. (1952), 25/26, S. 619. — 31. Süsse, H. J. u. Aurig, G.: Dtsch. Gesundh.-Wes., 39 (1952), S. 1223. — 32. Teaslay: Zit. b. Hasche-Klünder. — 33. v. d. Velde: „Die vollkommene Ehe", Verl. A. Müller, Rüschlikon-Zürich 1926. — 34. Imdahl, H.: Ärztl. Wschr., 49 (1956), S. 1077.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. Volkmar Braun, Berlin-Steglitz, Sedanstr. 18.

DK 616.69 - 008.11 - 02 - 08

THERAPEUTISCHE MITTEILUNGEN

Aus der Therapeutischen Klinik der Universität Athen (Vorstand: Prof. Dr. med. B. *Malamos*)

Über den Einfluß von Hydrazinophthalazinpräparaten auf den Leberkreislauf

von B. MALAMOS und S. D. MOULOPOULOS

Zusammenfassung: Die Wirkung von Hydrazinophthalazinen auf den Pfortader-Hochdruck bei Leberzirrhose wurde bei 20 Patienten untersucht. Der Leberkapillardruck (LKD), der Druck der unteren Hohlvene und der periphere arterielle Blutdruck wurden registriert. Der LKD zeigte nach intravenöser Phthalazin-Injektion einen ausgesprochenen Anstieg. Die Befunde werden kurz diskutiert. Bei 15 Patienten mit atrophischer Leberzirrhose wurde Hydrazinophthalazin per os in den gewöhnlichen Dosen verabreicht. Bei 12 Fällen wurde eine klinische Besserung beobachtet.

Summary: The effect of hydrazinophthalazines on the portal hypertension in cases of liver cirrhosis was examined in 20 patients. The blood-pressure of the liver capillaries, the blood-pressure of the inferior vena cava, and the peripheral arterial blood-pressure were registered. After intravenous administration of phthalazines the blood-pressure of the liver capillaries showed a clear increase. The results are briefly discussed. In 15 patients with atrophic liver cirrhosis hydrazinophthalazine was given by mouth in the usual doses. 15 cases showed a clinical improvement.

Résumé: Chez 20 malades atteints de cirrhose du foie, on a examiné l'action des hydrazinophthalazines sur l'hypertonie de la veine porte. La pression des capillaires hépatiques (L.K.D.), la pression de la veine cave inférieure et la pression artérielle périphérique furent enregistrées. On a constaté une augmentation marquée du L.K.D. après injection intraveineuse de phthalazin. Les résultats font l'objet d'une courte discussion.

L'hydrazinophthalazin fut administrée per os, à doses habituelles, à 15 malades atteints de cirrhose atrophique du foie. Dans 12 cas on a pu observer une amélioration clinique.

Die hämodynamischen Veränderungen des viszeralen Kreislaufes haben einen ausgesprochenen Einfluß auf den peripheren Kreislauf. Dieses war aus der relativen Größe des viszeralen Kreislaufes zu erwarten. Experimentelle Untersuchungen beweisen diese Annahme. So hat *Bradley* (1) das „viszerale" Blutvolumen und den Blutdurchfluß gemessen und konnte in dieser Weise zeigen, daß der viszerale Kreislauf bei den Anpassungsveränderungen des peripheren Kreislaufes eine aktive Rolle spielt.

Man kann nun umgekehrt annehmen, daß Veränderungen des peripheren Kreislaufes den viszeralen Kreislauf beeinflussen. *Cominsky u. Mitarb.* (2) haben experimentell gezeigt, daß Faktoren, die den peripheren Kreislauf beeinflussen (wie z. B. die Ganglienblocker), eine Verminderung des viszeralen Blutdurchflusses verursachen. Die Hydrazinophthalazine, die, wie bekannt, einen Abfall des peripheren Druckes und einen Anstieg des Minutenvolumens verursachen, haben im Gegensatz zu einer Zunahme des Leberdurchflusses bei Hunden geführt *(Marks, Reynell* und *Bradley* [3]). Ähnliche Untersuchungen an Menschen fehlen bisher.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß der Veränderungen des peripheren Kreislaufes auf den viszeralen Kreislauf beim Menschen untersucht. Die Untersuchungen beschränkten sich auf Patienten, die an Leberzirrhose litten. Die Hydrazinophthalazine wurden aus folgenden Gründen bevorzugt:

Erstens ist die Wirkung der Phthalazine auf den peripheren Kreislauf gut bekannt. So fanden *Siedek* und *Hofmann-Credner* (4) bei 112 Patienten mit Hochdruck einen Anstieg des Minutenvolumens, einen Abfall der Herzfrequenz und des arteriellen und venösen Druckes.

Zweitens haben *Marks, Reynell* und *Bradley* (3) bei normalen Hunden einen Abfall des Pfortaderdruckes nach Verabreichung von L-Hydrazinophthalazin gefunden. Die Wirkung desselben Präparates auf den Pfortaderhochdruck beim Menschen könnte von praktischer Bedeutung sein.

Endlich haben die Phthalazine keine bedeutenden Nebenwirkungen, wie z. B. die Ganglienblocker, und könnten während längerer Zeit verabreicht werden. Eine direkte Wirkung der Phthalazine auf den viszeralen Kreislauf konnte nicht ausgeschlossen werden.

I. Teil

Wirkung von intravenös injizierten Phthalazinen auf den Pfortaderhochdruck

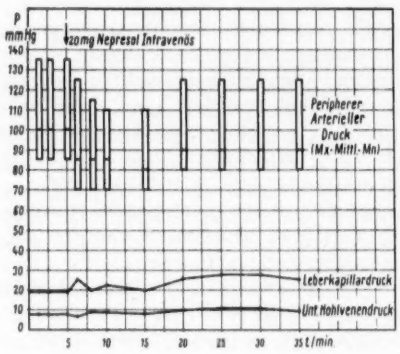
Methodik: Bei 20 Patienten wurde eine der Lebervenen katheterisiert. Diese Methode, die in einer anderen Mitteilung beschrieben ist *(Malamos, Moulopoulos* [6]), ist technisch leicht auszuführen und ungefährlich. Sie ist zur genauen Beurteilung der Höhe des Pfortaderdruckes zu bevorzugen. Der Pfortaderdruck ist ungefähr gleich dem mit dem Katheter gemessenen Leberkapillardruck (LKD).

Neben dem LKD wurde der Druck in der unteren Hohlvene gemessen. Dazu wurde eine zweite Öffnung in demselben „Doppel-Lumen"-Katheter verwandt, die sich 10 cm vor der Katheterspitze befindet. Gleichzeitig wurde auch der periphere arterielle Druck durch eine Nadel, die in die Brachialarterie eingeführt wurde, gemessen. Alle drei Druckkurven wurden mittels eines Sanborn-Elektromanometers registriert.

Nach drei solchen Messungen, innerhalb von 10 Minuten, wurden 0,16—0,41 mg 1,4-Dehydrazinophthalazin (Nepresol Ciba) pro kg Körpergewicht intravenös injiziert. Die Drucke wurden weiterhin fünf Minuten lang jede Minute und alle 5 Minuten während einer halben Stunde bis zu 45 Minuten gemessen.

Befunde: Nach der Injektion der Phthalazine zeigte der LKD einen Anstieg bei allen Fällen außer einem. Der Anstieg schwankte zwischen 5—20 mm Hg, d. h. 15—133% des initialen Wertes. Der maximale Druck wurde gewöhnlich 20 bzw. 30 Minuten nach der Injektion beobachtet*).

*) Interessenten können die Tabelle mit sämtlichen experimentellen Werten von den Verfassern erhalten.



Bei acht Fällen wurde ein geringer und vorläufiger Abfall des LKD während der ersten Minuten nach der Injektion registriert.

Der periphere arterielle Druck zeigte bei den meisten Fällen einen Abfall. Der untere Hohlvenendruck zeigte einen Anstieg in 8 von 11 Fällen, in welchen er gemessen wurde. Bei 2 Fällen war derselbe Druck vermindert. Die Herzfrequenz stieg in allen 20 Fällen an.

Nebenwirkungen wurden während der Experimente nie beobachtet.

Diskussion: Es geht aus den obigen Ergebnissen hervor, daß eine eigene Wirkung der Phthalazine auf den Pfortaderkreislauf unzweifelhaft ist, besonders wenn der Pfortaderdruck abnorm hoch ist. Bei sehr hohem Drucke ist der durch die Phthalazine hervorgerufene weitere Anstieg nicht so ausgesprochen wie bei niedrigeren Hochdrucken.

Der Anstieg des LKD wurde gewöhnlich von einer ähnlichen Änderung des Hohlvenendruckes begleitet. Dieser Anstieg des Hohlvenendruckes ist aber geringer als der entsprechende des LKD, so daß man den Anstieg des LKD nicht auf eine venöse Stauung zurückführen kann. Eine direkte Wirkung der Phthalazine auf den viszeralen Kreislauf — ähnlich ihrer peripheren Wirkung — kann also mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden.

Die obigen Befunde bestätigen nicht, die von *Bradley* und *Mitarb.* (3), die nach Phthalazin-Verabreichung einen Druckabfall in der Pfortader beobachtet hatten. Diese letzteren Experimente wurden aber an Hunden und nicht am Menschen und bei normalem Pfortaderkreislauf ausgeführt.

Der normale periphere, arterielle Druck wurde bei unseren Fällen wenig beeinflußt.

II. Teil

Aus den Befunden des I. Teils dieser Arbeit geht hervor, daß die Phthalazin-Verabreichung eine Erhöhung des LKD bei fast allen Patienten mit Leberzirrhose hervorruft. Dieser Anstieg ist größer als man aus dem Anstieg des venösen Druckes erwarten konnte. Eine solche Erhöhung des LKD, die durch eine aktive Erweiterung der arteriellen Gefäße des viszeralen Kreislaufs bedingt wäre, könnte vielleicht den Leberdurchfluß und die Leberblutfüllung verbessern. Diese Besserung könnte eine besondere Bedeutung für die Leberzirrhose haben, wo die Leberparenchym-Schädigung und weniger der Pfortaderhochdruck die weitere Entwicklung der Krankheit beeinflußt. Unsere Beobachtung *(Malamos, Moulopoulos* [6]), daß die O_2-Sättigung des Blutes der Lebervenen bei Zirrhosen niedriger als bei Normalfällen ist, spricht im Sinne dieser Annahme.

Man könnte also vermuten, daß die Wirkung von Phthalazinen auf den viszeralen Kreislauf die Ernährung der Leberzellen eventuell verbessern könnte.

Methodik: Die klinische Wirkung von Phthalazinen bei der Leberzirrhose wurde bei 15 Patienten der Klinik verfolgt.

Außer der klinischen Untersuchung wurden die verschiedenen Laboratoriumsuntersuchungen ausgeführt. Die gewöhnlichen Leberfunktionsprüfungen, Proteinbestimmung, Blut-Bilirubin- und Cholesterin-Bestimmungen, die röntgenologische

Untersuchung des Ösophagus und eine mikroskopische und zytologische Untersuchung (nach *Papanikolau)* des Aszites, wurden bei allen Patienten ausgeführt.

Der Aszites wurde dann durch Punktion völlig entleert, und ohne jede Behandlung wurde die Zeit bestimmt, die das Bauchperimeter brauchte, um die initiale Größe (vor der Punktion) wieder zu erreichen.

Nach einer zweiten Punktion wurden 50 mg I-Hydrazinophthalazin (Apresolin Ciba) sechsmal täglich per os verabreicht. Bei einigen Patienten verursachte diese Menge Kopfschmerzen bzw. Magenbeschwerden, so daß man die Dosis auf 200 mg täglich zu erniedrigen hatte.

Jede andere Behandlung wurde vermieden und die Ernährung des Patienten blieb dieselbe während der ganzen Beobachtungszeit. Man verfolgte dann wieder die Zeit, die das Bauchperimeter brauchte, um die vorige Größe zu erreichen. Die Leberfunktionsprüfungen und die Blutproteine wurden erneut untersucht und diese Werte mit den initialen verglichen.

Befunde: Die zur Reproduktion des Aszites erforderliche Zeit verlängerte sich nach Phthalazin-Verabreichung um 4 bis 41 Tage. Bei 2 Fällen wurde keine Änderung beobachtet.

Die Blutproteine und der Albumin-Globulin-Quotient wurden nicht charakteristisch beeinflußt. Bei 6 Fällen wurde ein Anstieg der Albumine beobachtet.

Die Leberfunktionsprüfungen zeigten bei den meisten Fällen eine leichte Besserung. Bei 12 Patienten hatten wir nach dieser Behandlung klinisch den Eindruck einer Besserung des Allgemeinzustandes.

Diskussion: Die Laboratoriumsbefunde zeigten keine ausgesprochene Besserung nach Phthalazin-Verabreichung bei Leberzirrhose. Eine klinische Besserung sowie die Verlängerung der Aszites-Reproduktionszeit konnte bei den meisten Fällen beobachtet werden. Diese Verlängerung war wirklich größer, wenn man bedenkt, daß die Phthalazin-Verabreichung nach wenigstens zwei Punktionen anfing. Man sollte also eine weitere Verkürzung dieser Zeit erwarten.

Man kann nicht mit Sicherheit behaupten, daß die Phthalazine eine erfolgreiche Behandlung der Leberzirrhose ermöglichen, es erhellt aber aus den oben angeführten Beobachtungen, daß man mit diesem Arzneimittel die Überlebenszeit dieser Patienten etwas verlängern kann.

Das Material ist vielleicht beschränkt und die Auswertung der Wirkung jedweden Arzneimittels nicht leicht. Trotzdem könnten die experimentelle Begründung dieser Behandlung und die ersten ermutigenden Ergebnisse zu weiteren Untersuchungen Anlaß geben.

Schrifttum: 1. Bradley, S. E.: Integration of the splanchnic Circulation in systemic hemodynamic adjustments. Proc. Council for high blood pressure of Amer. Heart Ass., 4 (1956). — 2. Coninsky, B., Preedy, J. R. K., Wheeler, H. O., Hays, R. M., Bradley, S. E.: "Splanchnic pooling" during the hypotensive action of hexamethonium bromide in the dog. J. Clin. Invest., 33 (1954), S. 924. — 3. Marks, P. A., Reynell, P. C., Bradley, S. E.: Hemodynamic effects of I-hydrazinophthalazine in the dog, with special reference to circulating splanchnic blood volume. Amer. J. Physiol., 183 (1955), S. 144. — 4. Hofmann-Credner D., Siedek, H.: Kreislaufdynamische Veränderungen nach akuter und chronischer Applikation von Hydrazinophthalazinpräparaten. Kreisl.-Forsch., 43 (1954), S. 217. — 5. Krook, H.: Circulatory studies in Liver-Cirrhosis. Acta med. Scand. Suppl. (1956), S. 318. — 6. Malamos, B., Mouloupoulos, S.: Der Lebervenen-Katheterismus. Dtsch. med. Wschr., 83 (1958), S. 726. — 7. Neumayr, A.: Hepatoportale Kreislaufuntersuchungen bei Menschen. Wien. Z. f. inn. Med., 37 (1956).

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. B. Malamos und Dr. med. S. D. Mouloupoulos, Athen. Therapeut. Klinik der Universität Laodi Keiasstr.

DK 616.36 - 004.4 - 085

Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik Jena (Direktor: Prof. Dr. *W. Brednow*)

Stoffwechselwirkungen des lipotropen Pankreasfaktors bei Diabetikern

von D. JORKE, R. A. KUHN und A. HANUSCH

Zusammenfassung: Die inkretorische Funktion der Bauchspeicheldrüse beschränkt sich nicht allein auf die Sezernierung der vorzugsweise kohlenhydratwirksamen Hormone Insulin und Glukagon; nach neueren Befunden muß auch die Bildung eines humoral auf den Fettstoffwechsel wirksamen Prinzipes (Lipocaic, Lipocain) als erwiesen gelten. Sein Mangel ist gekennzeichnet durch ein Absinken der Serumlipide und die Entstehung einer degenerativen Leberverfettung. Der lipotrope Pankreasfaktor entfaltet seine Wirkung im Zusammenspiel mit der exkretorischen Pankreasleistung und den lipotropen Nahrungsfaktoren. Der lipotrope Effekt besteht in einer Oxydation der Fettsäuren in der Leber sowie einer Aktivierung des Phospholipoidaustausches und führt letztlich zu einer Normalisierung des Blutlipidspiegels und des Leberfettgehaltes. Unter Bestätigung tierexperimenteller Befunde früherer Autoren fanden wir unter durchschnittlich 14tägiger Behandlung mit Lipotrat eine Normalisierung des anfänglich erniedrigten Gesamtcholesterins mit Gleichbleiben der anteilmäßigen Verhältnisse bei kompensierten Diabetikern. Auch im Lipidogramm kam es durch einen Abbau der großmolekularen Fraktion zu einer Normalisierung. Zusammen mit dem gleichzeitig nachgewiesenen Anstieg des Blutketons deuten diese Befunde auf eine Mobilisierung der Phospholipoide und des Cholesterins in der Leber sowie eine vermehrte Oxydation der höheren Fettsäuren hin. Neben dieser Beeinflussung des Fettstoffwechsels wirkt der lipotrope Pankreasfaktor offenbar auch auf die eiweißgebundenen Kohlenhydrate ein.

Summary: The incretoric function of the pancreas is not only limited to the secretion of the hormones insulin and glucagon with effect on the carbohydrate metabolism. Recent studies indicated that also the formation of humoral principles with action on the fat-metabolism (lipocaic, lipocain) is proved. Its deficiency is characterized by a decrease of serum lipids and by the development of a fatty degeneration of the liver. The lipotropic pancreas factor exerts its effect in cooperation with the excretoric action of the pancreas and the lipotropic factors in nutrition. The lipotropic effect consists of an oxidation of fatty acids in the liver and an activation of the phospholipoid exchange, and finally leads to a normalization of the lipid level in blood and the fat content of the liver. Confirming the animal experimental findings of former workers, the authors found during an average of a fortnights therapy with lipotrat a normalization of the initally lowered total cholesterin with a continuation of equal levels of its components in compensated diabetics. Normalization was also noted in the lipidogram due to a splitting of the large-molecular fraction. Together with the simultaneously detected increase of ketones in blood, these findings suggest a mobilization of phospholipids and of cholesterin in the liver as well as an increased oxidation of the higher fatty acids. Besides this influence on the fat-metabolism, the lipotropic pancreas factor apparently affects also the carbohydrates attached to protein.

Résumé: La fonction endocrine du pancréas ne se borne pas seulement à l'excrétion d'hormones telles que l'insuline et la glucagone, agissant de préférence sur le métabolisme des hydrates de carbone. Le résultat d'analyses récentes a aussi prouvé la formation d'un principe actif (lipocaic, lipocaine), agissant sur le métabolisme des graisses. Sa carence est caractérisée par un abaissement des sérumlipides et la formation de dégénéresence graisseuse du foie. Le facteur pancréatique lipotrope agit en combinaison avec la fonction excrétoire du pancréas et des facteurs alimentaire lipotropes. L'effet

lipotrope consiste en une oxydation des acides gras dans le foie et une activation des échanges phospholipoïdes. Finalement il entraîne une normalisation du taux des lipides sanguin et du taux stéatique du foie. Confirmant les résultats d'expériences sur les animaux, d'auteurs plus anciens, nous avons trouvé qu'en soumettant les malades à un traitement par lipotrat, de 15 jours en, moyenne; on amenait une normalisation du cholestérol total, qui avait initialement baissé, avec invariabilité du rapport chez les diabétiques compensés.

On obtient également une normalisation au lipogramme par dégradation de la fraction macromoléculaire. Conjointement avec une élévation des cétones du sang constatée simultanément, le résultat de ces analyses laissent supposer une mobilisation des phospholipoïdes et du cholestérol du foie, ainsi qu'un accroissement de l'oxydation des acides gras supérieurs. Outre cette influence exercée sur le métabolisme des graisses, le facteur pancréatique lipotrope agit manifestement sur les hydrates de carbone liés aux protéines.

Schon zu Beginn der experimentellen Diabetesforschung vor rund 50 Jahren beobachtete *von Mehring* die Entstehung einer Fettleber bei pankreatektomierten Hunden. Sowohl *Lombroso* als auch *Fleckseder* vermuteten das Vorhandensein einer spezifisch auf den Fettstoffwechsel wirksamen Pankreassubstanz, da nach Pankreatektomie bei ungestörter Fettspaltung die Resorption und Verwertung der Nahrungsfette stärker gestört war als nach Duktusunterbindung.

Nachdem es möglich geworden war, mit Hilfe von Insulin pankreatektomierte Tiere länger am Leben zu erhalten, machte man für das Auftreten der Fettleber das Fehlen von exkretorischen Pankreasfermenten *(Mac Leod)* bzw. von lipotropen Nahrungsfaktoren wie Cholin und Methionin *(Best* u. a.) verantwortlich.

1935 beschrieben *Wolffe u. Mitarb.* eine endokrine lipotrope Pankreasfraktion, 1936 isolierten *Dragstedt u. Mitarb.* ihr Lipocaic sowie *Santenoise* sein Vagotonin, 1937 fand *Leites* in Pankreasextrakten Lipocain. Die Identität von Lipocaic und Vagotonin ist erwiesen *(Caroli* u. *Eteve)*, die von Lipocaic und Lipocain sehr wahrscheinlich. Mit der Isolierung dieser Substanzen war die Forschung in ein neues Stadium eingetreten, und besonders *Dragstedt* hat sich um die experimentelle Klärung vieler Einzelfragen sehr verdient gemacht. Auf der anderen Seite hat es nicht an kritischen Äußerungen von Autoren gefehlt, die das Vorhandensein eines spezifischen lipotropen Pankreasinkretes ablehnen *(Best u. Mitarb.; Chaikoff* u. *Entenman)* und die lipotrope Wirkung von Pankreasextrakten proteolytischen Enzymen zuordnen.

Dieser Streit, ob nun der lipotrope Pankreasfaktor ein Hormon ist oder enzymatischen Charakter besitzt, wurde erst in jüngerer Zeit durch die Arbeiten von *Leites* u. *Jakuschewa* sowie *F. Hartmann u. Mitarb.* zugunsten der inkretorischen Wirkungsweise entschieden.

Viele Einzelfragen sind noch ungeklärt, als gesichert können folgende Tatsachen gelten:

Der **lipotrope Pankreasfaktor** ist eine hitzestabile Substanz *(Dragstedt)*, die im Epithel der kleinen Pankreasausführungsgänge gebildet werden soll *(Srejberg)* und die vermutlich ein Purinabkömmling ist *(Leites c)*. Sie besitzt keine tryptische Aktivität und enthält nur sehr geringe Mengen von lipotropen Substanzen*). Lipocaicmangel (beim Tier) ist gekennzeichnet durch ein Absinken der Serumlipide, vor allem der Cholesterinester, und die Entstehung einer degenerativen Verfettung der Leber *(Dragstedt)*. Die Lipocaicwirkung ist nicht identisch mit der Stoffwechselwirksamkeit von Cholin, Methionin oder Inosit *(Best u. Mitarb.)*, Glukagon *(Stutinsky* u. *Schneider)* oder der proteolytischen exokrinen Enzyme des Pankreas *(Mac Leod)*. Der lipotrope Pankreasfaktor entfaltet seine Wirkung im Zusammenspiel mit der exkretorischen Pankreasleistung und den lipotropen Nahrungsfaktoren. Das exkretorische Pankreas besorgt mit seinen lipolytischen Fermenten die Spaltung und Emulgierung der Nahrungsfette bis zur Resorptionsfähigkeit und setzt mit seinen proteolytischen Fermenten die lipotropen Nahrungsfaktoren (Methionin, Cholin usw.) frei. Erst die Kombination von lipotropen Nahrungsfaktoren mit dem Lipocaic erzielt einen optimalen lipotropen Effekt, der in einer Oxydation der Fettsäuren in der Leber sowie einer Aktivierung des Phospholipoidaustausches besteht und letztlich zu einer Normalisierung des Blutlipidspiegels und des Leberfettgehaltes führt. Ob dabei ein Synergismus des exokrinen und des endokrinen Prinzipes oder eine gegenseitige Regulierung und Aktivierung vorliegen, muß zunächst noch offenbleiben.

Es ist noch ungeklärt, ob sich diese vorwiegend im Tierexperiment gewonnenen Anschauungen auf den Menschen übertragen lassen. Eine Pankreasinsuffizienz ist beim Diabetiker relativ selten und ein echter Lipocaicmangel überhaupt noch nicht erwiesen. Man wird deshalb davon ausgehen müssen, ohne erschöpfende Kenntnis der Ausgangssituation (Lipocaicmangel? Fettleber?) zu untersuchen, ob überhaupt und welche Stoffwechselwirkungen beim Menschen nach verabreichtem lipotropem Pankreasfaktor zu finden sind.

Klinische Untersuchungen sind bisher nur in geringer Anzahl mitgeteilt worden. Eine erfolgreiche therapeutische Anwendung erfolgte bei Diabetikern mit Leberverfettung *(Santenoise, Choay, Rosenberg, Caroli u. Eteve)*, bei diabetischen Gefäßkomplikationen der Augen *(Choay, Marty)*, bei Hepatitiden *(Leites)* und bei der Psoriasis *(Stewart u. Mitarb.)*. *Fischer* fand unter Lipotrat ein Absinken einer diabetogenen Hypercholesterinämie nach 2—6 Dekaden unter Verschiebung des Quotienten Cholesterinester: freies Cholesterin zugunsten der Ester. *Wasilewa* schließlich berichtet von einer Senkung des Blutketonspiegels und dem Rückgang von Lebervergrößerungen bei hyperketonämischen Diabetikern; das von ihr verwendete Lipocain entwickelte dabei einen insulinsparenden Effekt.

Methodik: Unsere eigenen Untersuchungen wurden an insgesamt 21 Diabetikern durchgeführt. Davon liefen 4 als Leer-Kontrollen, bei 2 Patienten waren die Ergebnisse wegen technischer Mängel nur teilweise zu verwerten. Unter den restlichen 15 Patienten befanden sich 6 jugendliche Diabetiker. Sämtliche Patienten kamen dekompensiert, d. h. im Insulin-Mangelzustand zur Aufnahme und wurden vor Beginn der Untersuchungen voll kompensiert. Erst dann bestimmten wir nüchtern unter Grundumsatzbedingungen das Blutketon (nach *Krainick*), die Brenztraubensäure im Blut (nach *Friedemann* u. *Haugen* in der Modifikation nach *Markees*), das Serum-Cholesterin (Digitonin-Methode) und seine Fraktionen, die Gesamt-Hexosen (nach *Stary*) und das Glukosamin (nach *Südhof*) und führten nach papierelektrophoretischer Auftrennung des Serums die Trias-Färbung zur Darstellung des Proteinogramms, des Lipidogramms (nach *Durrum* in der Modifikation nach *Kühn* u. *Wieding*) und Glykogramms (nach *Romani* in der Modifikation von *Kühn* u. *Hanusch*) durch. Nunmehr erhielten die Patienten bei unveränderter Insulin-Einstellung und Kost täglich 3×2 Drag. Lipotrat-Nordmark*) (entsprechend einer täglichen Menge von 120 g Roh-Pankreas). Nach durchschnittlich 14 Tagen erfolgten die Kontrolluntersuchungen.

Ergebnisse und Diskussion:

In Tab. 1 sind die Veränderungen des Cholesterins dargestellt. Die Ausgangswerte des Gesamtcholesterins liegen tief normal bis vermindert, sie steigen unter Lipotrat deutlich bis zum Normalwert an. Die Esterquote ist bei unseren Diabetikern vermindert, diese Relation ändert sich auch unter Lipotrat nicht. Differenziert man zwischen jugendlichen und Altersdiabetikern, so finden sich bemerkenswerte Unterschiede: Bei den Jugendlichen ist das Gesamtcholesterin besonders niedrig, nach Lipotrat ergibt sich lediglich ein minimaler Anstieg des Gesamtwertes, während sich die Relation der Fraktionen zugunsten der Ester verschiebt. Der Gegensatz zu den Ergebnissen von *Fischer* besteht nur scheinbar, da auch er in den ersten beiden Dekaden einer Lipotratbehandlung Anstiege gesehen und den kontinuierlichen Abfall erst danach beobachtet hat. Es kann vermutet werden, daß der anfängliche Cholesterin-

*) Lipocaic (Dragstedt) enthält kein Cholin und weniger als 2% Methionin; Lipocain (Leites) enthält kein Cholin; Lipotrat (Nordmark) enthält 2,4% Cholin und 0,4% Methionin bezogen auf Trockensubstanz.

*) Für die großzügige Überlassung von Versuchsmengen danken wir der Firma Nordmark - Uetersen.

anstieg Ausdruck einer Fettausschleusung aus der Leber ist. Möglicherweise liegen beim jugendlichen Diabetes, dem vorwiegend Insulin-Mangel-Diabetes gegenüber dem vorwiegend Gegenregulations-Diabetes des Alters, besondere Verhältnisse vor, die im einzelnen noch unbekannt sind. Es sei noch darauf hingewiesen, daß unsere Ergebnisse an Kurzbehandlungen gewonnen wurden. Sie erfassen damit die initiale Stoffwechselumstellung nach Lipotrat und sind naturgemäß nicht mit den Ergebnissen einer Langzeit- bzw. Dauerbehandlung zu vergleichen.

Tab. 1: Veränderungen im Fettstoffwechsel unter Lipotrat

Cholesterin (Mittelwerte)		Behandlung mit Lipotrat vor	nach
Gesamt		155,45	180,0
freies Chol.		70,43	81,46
Chol.ester		85,02	98,54
Cholesterin (Jugendl. Diabetiker)			
Gesamt		126,41	132,1
freies Chol.		60,90	51,9
Chol.ester		65,51	80,2
Cholesterin (Altersdiabetiker)			
Gesamt		169,70	187,58
freies Chol.		75,18	89,41
Chol.ester		94,52	98,17
Lipidogramm	normal		
α	30,0%	19,2%	25,3%
β	50,0%	42,6%	53,2%
γ	20,0%	38,2%	21,5%
Ketonkörper im Blut	1,0—3,0 mg%	2,88 mg%	3,76 mg%
BTS im Blut	0,7—1,2 mg%	1,77 mg%	1,85 mg%

In Tab. 1 wird weiter das Ergebnis der Lipoidelektrophorese dargestellt. Gegenüber einem normalen Verhältnis von 30:50:20% der klein-, mittel- und großmolekularen Anteile finden wir vor Lipotratbehandlung eine Verschiebung zur großmolekularen Fraktion. Nach Behandlung ist eine praktisch völlige Normalisierung eingetreten. Es ist erwiesen, daß in der kleinmolekularen Fraktion vor allem die Phospholipoide wandern. Der Anstieg dieser Fraktion bei gleichzeitigem Absinken der großmolekularen Fraktion dient nach den Anschauungen von *Leites* als Indikator für den beschleunigten Austausch der Phospholipoide, d. h. Verminderung in der Leber — Anstieg im Blut. Der gleichzeitig nachgewiesene Anstieg der β-Fraktion läßt vermuten, daß hierbei die Cholesterinvermehrung beteiligt ist.

Die Bestimmung der Blutketone ergab vor Lipotrat im statistischen Mittel normale Werte. Unter Lipotrat tritt ein Anstieg des Blutketons ein; dieselbe Beobachtung haben auch *Leites u. Mitarb.*, besonders *Wasilewa*, im Gegensatz zu *Dragstedt* gemacht. Sie wird auf eine Fettausschleusung aus der Leber, verbunden mit einer Aktivierung der Oxydation der höheren Fettsäuren durch den lipotropen Pankreasfaktor, bezogen. Durch die Oxydation der höheren Fettsäuren entstehen β-Oxy-Buttersäure und Azetessigsäure, die Erhöhung dieser Stoffe im Blut kann durchaus flüchtig sein und ist nicht immer zu erfassen.

Die Brenztraubensäurewerte im Blut waren bei unseren Patienten durchweg leicht erhöht und änderten sich unter Lipotrat praktisch nicht. Danach scheint eine Beeinflussung des Zitronensäurezyklus durch den lipotropen Pankreasfaktor nicht vorzuliegen, wie dies auch nach den tierexperimentellen Befunden schon zu vermuten war.

Eine Blutketose kann theoretisch auf zweierlei Wegen entstehen: einmal durch den vermehrten Abbau der höheren Fettsäuren bis zur Azetessigsäure, zum anderen durch Aufstau vor dem Zitronensäurezyklus infolge verminderten Angebotes an aktivierter Essigsäure, die ein gestörter KH-Stoffwechsel nicht in genügender Menge bereitstellen kann (Insulinmangel). Bei unseren Patienten war der KH-Stoffwechsel durch Insulinsubstitution weitgehend ausgeglichen, ein Aufstau der Azetessigsäure scheidet damit als Ursache der Ketonkörpererhöhung im Blut aus, so daß wir tatsächlich die Mobilisierung des Leberfettes dafür verantwortlich machen müssen.

Der erwiesene günstige Einfluß des lipotropen Pankreasfaktors auf die diabetische Retinopathie *(Choay, Marty)* veranlaßte uns, das Verhalten der eiweißgebundenen Kohlenhydrate zu untersuchen. Der mit einer Angiopathie einhergehende Diabetes ist mit einer Erhöhung des Blutspiegels gerade dieser Stoffe, vergesellschaftet *(Stary u. Mitarb., Mohnike u. Mitarb., Steigerwaldt, Jahnke u. Mitarb.)*. Wie in Tab. 2 dargestellt,

Tab. 2: Veränderungen der eiweißgebundenen Kohlenhydrate unter Lipotrat

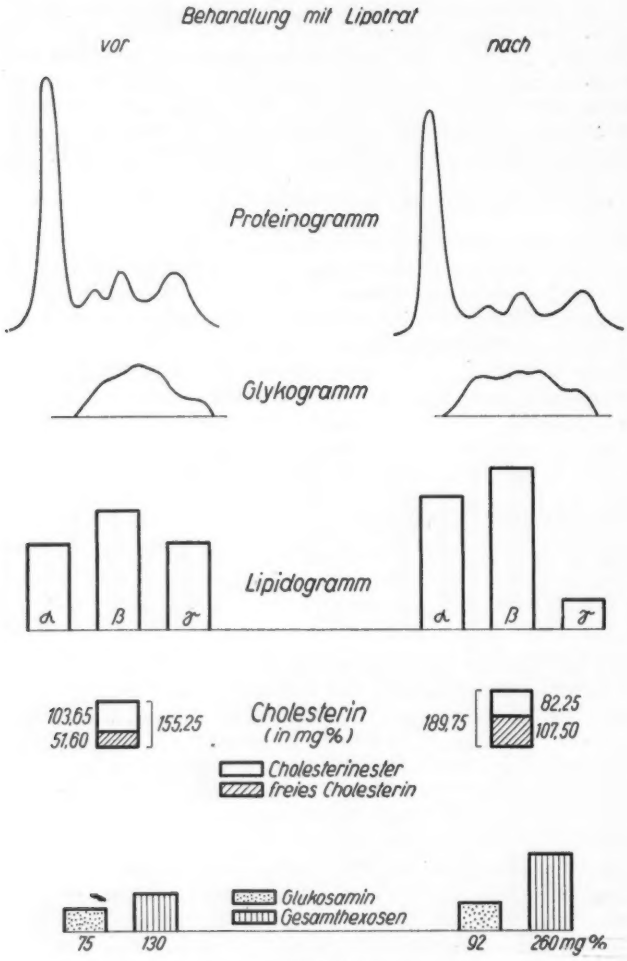
	normal	Behandlung mit Lipotrat vor	nach
Gesamthexosen (Mannose + Galaktose)	133,0 mg%	160,0 mg%	271,0 mg%
Glukosamin	92—100 mg%	82,5 mg%	93,5 mg%
Glykogramm			
Albumin + α_1	39,0%	29,27%	31,9%
α_2	27,5%	27,6%	24,7%
β	26,5%	27,46%	22,2%
γ	7,0%	15,67%	21,2%
Proteinogramm			
Albumin	59,8%	53,6%	56,7%
α_1	2,5%	3,4%	3,0%
α_2	5,6%	9,4%	7,8%
β	12,1%	12,8%	12,2%
γ	20,0%	20,8%	20,3%

sind vor Lipotrat bei unseren kompensierten Diabetikern die Gesamthexosen (Mannose und Galaktose) hoch normal, während das Glukosamin leicht erniedrigt ist. Unter Lipotrat steigen die Gesamthexosen erheblich an, während sich der Glukosaminspiegel durch einen geringen Anstieg normalisiert. Die Auswertung des Glykogramms — Anfärbung der eiweißgebundenen Kohlehydrate nach Papierelektrophorese — ergibt anfänglich eine Vermehrung des γ-Glykoproteids auf Kosten der schnell wandernden Fraktion (Albumin-α-1-Globulin). Unter Lipotrat nehmen sowohl die schnell wandernde als auch die γ-Fraktion zu, während die Fraktionen im mittleren Globulinbereich eine Verminderung erfahren. In diesem Zusammenhang ist hervorzuheben, daß bei den eindeutigen Veränderungen im Lipido- und Glykogramm keine nennenswerten Verschiebungen im reinen Proteinogramm bestehen. Die Deutung dieser Befunde ist schwierig, da über die Rolle der eiweißgebundenen Kohlenhydrate sowohl für die Pathogenese der diabetischen Gefäßschäden als auch im Rahmen der diabetischen Stoffwechselstörung noch keine genügend gesicherten Kenntnisse vorliegen. Immerhin verdient festgehalten zu werden, daß der lipotrope Pankreasfaktor auch Verschiebungen der eiweißgebundenen Kohlenhydrate bewirkt. Analog den bereits geschilderten Verhältnissen des Fettstoffwechsels sagt eine initiale Stoffwechselumstellung auch hier nichts über die Wirkung einer Dauerbehandlung aus. Eine mögliche Verbindung von Fettstoffwechsel und Glykoproteiden scheint uns die Beobachtung einer „clearing-factor"-ähnlichen Wirkung hochmolekularer Polysaccharide zu sein *(Interbitzin, Schuler u. Mitarb.)*.

In Tab. 3 haben wir die typischen Veränderungen unter Lipotrat bei einem Diabetespatienten dargestellt.

Schlußbetrachtung:

Unsere Diabetiker wurden insoweit in eine vergleichbare Ausgangssituation gebracht, als bei ihnen der anfangs bestehende Insulinmangelzustand mit seinen Folgen auf den Fettstoffwechsel beseitigt und der KH-Stoffwechsel kompensiert wurde. Unter durchschnittlich 14tägiger Behandlung mit Lipotrat haben wir eine Normalisierung des anfänglich erniedrigten Gesamtcholesterins bei Gleichbleiben der anteilmäßigen Verhältnisse gefunden. Auch im Lipidogramm kam es durch einen Abbau der großmolekularen Fraktion zu einer Normalisierung. Zusammen mit dem gleichzeitig nachgewiesenen Anstieg des Blutketons deuten diese Befunde auf eine Mobilisierung der Phospholipoide und des Cholesterins in der Leber sowie eine vermehrte Oxydation der höheren Fettsäuren



Tab. 3

hin. Somit besteht eine gewisse Übereinstimmung der beim Diabeteskranken erhobenen und der eingangs geschilderten tierexperimentellen Befunde, und es erscheint uns durchaus berechtigt, die tierexperimentell begründeten Theorien über die Wirkungsweise des lipotropen Pankreasfaktors auch auf den Menschen zu übertragen. Neben dieser Beeinflussung des Fettstoffwechsels wirkt, wie wir erstmals nachweisen konnten, der lipotrope Pankreasfaktor offenbar auch auf die eiweißgebundenen Kohlenhydrate ein.

Es ist sicher kein Zufall, daß das Interesse an dem lipotropen Pankreasfaktor zu einem Zeitpunkt erneut zunimmt, an dem auch die diabetischen Gefäßschäden einen breiten Raum in der Diabetesforschung einnehmen, wie gerade der letzte internationale Diabeteskongreß zeigte. Es kann als erwiesene Tatsache gelten, daß heute im Gegensatz zu früher dank der Insulintherapie die Diabetiker weniger im Koma, sondern vielmehr an den Folgen ihrer Angiopathien sterben *(Bürger)*. Angiochemische *(Randerath, Hevelke)* und blutchemische Untersuchungen *(Adlersberg, Mohnike, Steigerwaldt, Jahnke* u. a.) haben die Bedeutung eines gestörten Stoffwechsels der Fette und Lipoide sowie der eiweißgebundenen Kohlenhydrate erwiesen. Ohne Frage wird man Mittel und Wege suchen müssen, die diabetischen Angiopathien zu verhindern bzw. ihre erfolgversprechende Behandlung zu ermöglichen. Ob der lipotrope Pankreasfaktor neben der Beseitigung der Leberverfettung auch hierbei eine Rolle spielen wird — wir halten es für wahrscheinlich —, muß noch genauer experimentell und klinisch erforscht werden.

Schrifttum: Adlersberg, D.: III. Kongreß der internationalen Diabetes-Vereinigung, Düsseldorf (1958). — Best, C. H., Ferguson, C. C. u. Hershey, J. M.: J. Physiol., 79 (1933), S. 94. — Bürger, M.: III. Kongreß der internationalen Diabetes-Vereinigung, Düsseldorf (1958). — Caroli, J. u. Eteve, J.: Sem. Hôp., Paris, 24 (1948), S. 850. — Chaikoff, J. L. u. Entenman, G.: Advanc. Enzymol., 8 (1948), S. 171. — Choay, H.: Le principe lipocaique pancreatique — ses applications therapeutiques. These Dr. Medicine, Paris (1951), S. 1231. — Dragstedt, L. R., van Prohaska, I. u. Harms, H. D.: Amer. J. Physiol., 117 (1936), S. 175. — Derselbe u. Neal, W. B. u. Rogers, G. R.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 75 (1950), S. 785. — Derselbe u. Clark, I. S., Rogers, G. R. u. Harper jr., P. V.: Amer. J. Physiol., 179 (1954), S. 439. — Derselbe u. Allen, I. G., Julian, O. C. u. Stinger, D.: Amer. J. Physiol., 135 (1941), S. 134. — Fischer, P.: Münch. med. Wschr., 100 (1958), S. 149. — Fleckseder, R.: Arch. exp. Path. Pharmak., 59 (1908), S. 407. — Hartmann, F.: Acta hepat. (im Druck). — Hevelke, G.: III. Kongreß d. internationalen Diabetes-Vereinig., Düsseldorf (1958). — Interbitzin, Th.: Schweiz. med. Wschr., 85 (1955), S. 675. — Jahnke, K., Heinzler, F., Asseuer, H. u. Breitbach, D.: III. Kongreß der internationalen Diabetes-Vereinigung, Düsseldorf (1958). — Krainick, H. G.: Klin. Wschr., 17 (1938), S. 450. — Kühn, R. A. u. Wieding, H.: Dtsch. Gesundh.-Wes., 10 (1955), S. 1441. — Derselbe u. Hanusch, A.: Dtsch. Gesundh.-Wes., 12 (1957), S. 1024. — Leites, S. M. (a): Probl. Endokr. Goromonter., 1 (1955), S. 70. — Derselbe (b) u. Jakuschewa, T. S.: Arch. patol., 4 (1948), S. 44. — Derselbe (c): persönliche Mitteilung. — Lombroso, U.: C. R. Soc. Biol. (Paris), 56 (1904), S. 396. — Derselbe: Arch. exp. Path. Pharmak., 56 (1907), S. 357. — Mac Leod, I. R.: zitiert nach Canzler, H., Hartmann, F. u. Fischer, W.: Z. Verdau.-Kr., 16 (1956), S. 1. — Markees, S.: Experientia, 7 (1951), 8, S. 314. — Marty, F.: Praxis, 44 (1955), S. 521. — v. Mehring, J.: Arch. exp. Path. Pharmak., 56 (1907), S. 357. — Mohnike, G. u. Richter, H.: Z. klin. Med., 151 (1954), S. 467. — Dieselben: ebenda, 153 (1955), S. 236. — Derselbe, Jahnert, H. u. Richter, H.: Z. klin. Med., 153 (1955), S. 114. — Derselbe: III. Kongreß der internationalen Diabetes-Vereinigung, Düsseldorf (1958). — Randerath, E. u. Dietzel, P. B.: III. Kongreß der internationalen Diabetes-Vereinigung, Düsseldorf (1958). — Rosenberg, D. H.: Amer. J. dig. Dis., 5 (1938), S. 607. — Santenoise, D., Bieu, T., Fuchs, G., Conyot, P. u. Vidacovitch, P.: Rev. franç. Endocr., 9 (4) (1931), S. 259. — Schuler, W., Müller, G. u. Maier, F.: Schweiz. med. Wschr., 87 (1957), S. 787. — Srejberg, G. L.: zit. nach Leites (a) — Stary, Z., Kaleoglu, O. u. Bursa, F.: Istanbul. Contr. clin. Sci., 1 (1951), S. 311. — Derselbe et al.: Bull. Fac. Med., Istanbul, 13 (1950), S. 243. — Stewart, C. D., Clark, D. E., Dragstedt, L. R. u. Becker, S. W.: J. invest. Derm., 2 (1939), S. 219. — Steigerwaldt, F.: III. Kongreß der internationalen Diabetes-Vereinigung, Düsseldorf (1958). — Stutinsky u. Schneider: zit. nach Ziegler, E.: Bull. Galencia, Bern (1945). — Südhof, H. u. Kellner, H.: Z. Physiol. Chem., 300 (1955), S. 68, S. 82. — Wasilewa, A. G.: Clin. med. (Moskau), 32 (1954), S. 24. — Wolffe, J. B., Munch, J. B., Rabinowitz, H. V. u. Digilio, V. A.: J. Physiol. UdSSR, 21 (1935), S. 226.

Anschr. d. Verff.: Drr. med. D. Jorke, R. A. Kühn u. A. Hanusch, Jena, Medizinische Univ.-Klinik.

DK 616.37 : 612.397.3

Aus der Nervenklinik der Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. *K. Kolle*)

Zur Systematik der medikamentösen Parkinsontherapie

von HANS KELLER

Zusammenfassung: Im Verlauf unserer systematischen Untersuchungen über die Möglichkeiten der medikamentösen Parkinson-Therapie sind weitere Stoffe klinisch überprüft worden. Dabei haben wir die Ausprägung der einzelnen Symptome und ihre Veränderung unter der Prüfsubstanz an Hand einer nach Schweregraden geordneten Symptomenskala verfolgt; auf diese Weise wurde sowohl für den Einzelfall als auch für die Gesamtheit eine relativ übersichtliche graphische Darstellung der Ausgangslage und des therapeutischen Effektes möglich. In einem Zeitraum von 2—8 Monaten sind 85 Kranke mit Parkinson-Syndromen unterschiedlicher Ätiologie zunächst mit dem Glutarsäureimid Aturban behandelt worden; eine deutliche Besserung des Rigors, der Akinese und des Tremors war besonders bei Postenzephalitikern festzustellen. — Hervorzuheben ist die positive Wirkung auf vegetative Symptome wie Hyperthermie, Hyperhidrosis, Hypersalivation und Salbengesicht und das nur geringe Nachlassen der Wirkung zwischen den einzelnen Gaben. Organische Hyperkinesen, Blick- und Blinzelkrämpfe blieben ebenso wie psychische Veränderungen weitgehend unbeeinflußt. Nebenerscheinungen waren

selten (7 Pat.) und äußerten sich in Mundtrockenheit, Akkommodationsstörungen und Sprachbehinderung, vereinzelten Herzsensationen und Beinödemen. Wesentliche psychische Störungen und toxische Reaktionen haben wir trotz teilweise langdauernder hoher Dosierung nicht gesehen. Eine Kombination mit Ritalin, Reserpin und einem die intraspinale Reflexübertragung hemmenden Stoff hatte nur bei Kranken mit atypischen Symptomen eine günstige Wirkung; überraschend war die ziemlich konstante Verschlechterung nach Gabe der mephenesinähnlichen Substanz.

Summary: Systematic studies on therapeutic possibilities in cases of Parkinson's disease led to clinical tests of a further series of substances. The severity of individual symptoms and their alteration under application of the test-substance was examined by means of a scale of symptoms classified according to the degree of severity. For the individual case as well as for the entirety a useful graphic representation of the initial condition and of the therapeutic effect was thus obtained. During periods varying from 2-8 months 85 patients suffering from Parkinson's disease of varying etiology were initially treated with the imide of glutaric acid, called aturban. A clear improvement of rigidity, akinesis, and of the tremor, was noted especially in patients suffering from postencephalitic conditions. — The positive effect on vegetative symptoms such as hyperthermia, hyperhidrosis, hypersalivation, and greasiness of the facial skin must be emphasized. In between the individual administrations of the substances the effect showed only slight lessening of action. Organic hyperkinesis, blinking and twitching of the eyelids, as well as psychic alterations remained more or less uninfluenced. Side-effects were few (7 patients) and consisted of dryness of the mouth, disturbances of accommodation, disorders of speech, and, in rare cases, of cardiac sensations and oedema of the legs. Important psychic disturbances and toxic reactions were not observed in spite of the application of high dosages over long periods. A combination of ritalin, reserpine and substances which inhibit the intraspinal conveyance of reflexes showed a favourable effect only in patients with atypical symptoms. A fairly regular deterioration after administration of the mephenesin-like substance was surprising.

Résumé: Au cours de nos recherches systématiques sur les possibilités de la thérapeutique médicamenteuse appliquée à la maladie de Parkinson, d'autres substances ont été soumises à un contrôle clinique. A l'aide d'une échelle des symptômes classés selon leur degré de gravité, nous avons suivi le caractère des différents symptômes et leur modification sous l'effet de la substance soumise au contrôle. De cette manière, aussi bien pour le cas individuel que pour l'ensemble, il fut possible d'établir une représentation graphique relativement clair de la situation au début du traitement et de l'effet thérapeutique obtenu. En l'espace de deux à huit mois 85 malades présentant des syndromes de Parkinson d'étiologie diverse ont d'abord été traité par l'acide glutamique-imid aturban. On a pu observer une nette amélioration de la raideur, de l'akinése et du tremblement, en particulier, chez des postencéphalitiques. Il convient de souligner l'effet positif exercé sur les symptômes végétatifs, tels que l'hyperthermie, l'hyperhidrose, l'hypersalivation et la séborrhée huileuse de la face ainsi que la faible diminution de l'effet entre les différentes doses. En général ces médications n'ont exercé aucune action sur les crampes bliphéro-palpébrales, les hyperkinéses organiques ainsi que sur les modifications psychiques. Les effets secondaires furent rares et se manifestèrent sous forme de sécheresse de la bouche, de phénomènes d'accomodation et gène de la parole, de sensations cardiaques isolées et d'œdèmes de la jambe. Nous n'avons pas observé de troubles psychiques essentiels ni de réaction toxique malgré les hautes doses administrées, en partie du moins, pendant assez longtemps. Une association avec la ritalin, la réserpine et une substance inhibitrice de la transmission du reflexe intra-rachidien n'a exercé un effet favorable que sur des malades présentant des phénomènes atypiques. Il fut surprenant de constater l'aggravation assez constante après administration de substance semblable à la méphénésine.

Seit einigen Jahren ist Bewegung in die Therapie des Parkinson-Syndroms und anderer extrapyramidaler Störungen gekommen. Neben den bemerkenswerten Ergebnissen der chirurgischen Behandlung, die anscheinend seit der Anwendung stereotaktischer Methoden endgültig aus ihren Versuchsstadien herausgekommen ist (1), wird auch die medikamentöse Therapie laufend erweitert. Während bis gegen Ende des zweiten Weltkrieges fast nur mit Drogen behandelt wurde, folgten auf die Einführung von Caramiphen-HCl bald die Präparate der Trihexyphenidyl-Gruppe, die Ganglienblocker, Antihistamine etz. Sie sind wirksamer als Drogen und zeigen weniger Nebenerscheinungen (2, 3). Leider wirken aber auch sie nur symptomatisch und können das Fortschreiten der Grundkrankheit nicht verhindern, sie lassen ebenfalls im Laufe der Zeit trotz Dosissteigerung in ihrer Wirkung nach und rufen oft nach längerer Gabe Unverträglichkeitserscheinungen hervor und wirken dann gelegentlich auch toxisch (4). Man hat sich mit dieser Tatsache abgefunden und ist, nicht zuletzt um die Dosen der einzelnen Präparate niedriger halten zu können, fast überall zur Kombination verschiedener Medikamente und einem gegenüber früher häufigeren Wechsel übergegangen (5). Es stellt deshalb jedes neue, wirksame und nicht toxische Präparat eine willkommene Bereicherung unserer therapeutischen Möglichkeiten dar.

Insbesondere im Hinblick auf die zahlreichen „symptomatischen" Parkinsonoide, die bei der Psychosen-Behandlung mit Phenothiazinen und Reserpin auftreten (6, 7), wird die Abgrenzung und Erprobung neuer synthetischer Präparate mit antiparkinsonistischer Wirkung interessant. Es stellt sich nämlich überraschenderweise heraus, daß zahlreiche Medikamente, die sich sonst als sicher parkinson-wirksam erwiesen hatten, bei diesen Parkinsonoiden fast wirkungslos waren, während mit anderen Stoffen erstaunlich gute Ergebnisse zu erzielen waren (8, 9).

Wir haben deshalb u. a. ein neues, synthetisches Präparat mit parasympathikolytischen und atropin-ähnlichen Eigenschaften, **„Aturban"**[1]), klinisch erprobt (10, 11, 12). Chemisch handelt es sich um a-Phenyl-a-(diaethylaminoaethyl)-glutarsäureimid-hydrochlorid (13); strukturell ist es mit dem überhangfreien Schlafmittel „Doriden" (14) und dem Barbitursäure-Antidot „Bemegride" (15) verwandt. Es wurde dabei nicht nur die Wirkung des Aturban allein und seine Kombination mit anderen Parkinson-Medikamenten untersucht, sondern auch der subjektive und objektive Einfluß von zusätzlichen und kombinierten Gaben von Methyl-Phenidate, Reserpin und einem Präparat mit Mephenesin-ähnlicher Wirkung festgelegt. — Unsere Untersuchungen liefen über etwa zwei Jahre und wurden an 85 stationären und ambulanten Pat. mit extrapyramidalen Störungen vorgenommen. Hiervon litten 25 an einem postenzephalitischen Parkinson-Syndrom, 27 an einer Paralysis agitans, 11 an gefäßabhängigem Parkinsonismus, 4 an isolierten Blepharospasmen, 9 an nicht sicher einzuordnenden Parkinson-Syndromen und 5 an hyperkinetischen extrapyramidalen Störungen wie Chorea Huntington, Athétose double und Torticollis spasticus. Den Rest bildeten „symptomatische" Parkinson-Syndrome bei neuroplegischer Psychosenbehandlung mit Reserpin und Phenothiazin. Von diesen 85 Kranken waren 12 noch nie entsprechend behandelt worden, während alle übrigen schon mehr oder minder lange und erfolgreiche Behandlungsperioden hinter sich hatten.

Methodik: Wir haben bei allen Pat. die typischen extrapyramidalen Symptome einzeln erfaßt und ihnen, entsprechend ihrer Ausprägung, eine Ziffer zwischen 0 (= symptomlos) und maximal 10 zugeordnet. Hierbei wurden festgelegt: 1. Die Stärke des Rigors durch passives Beugen, meist des Ellenbogen- und Handgelenkes und Zuordnung nach der Erfahrung[2]). 2. Die Ausprägung des Zahnradphänomens, entspr. 1.) 3. Die Anzahl bestimmter höchstmöglicher linearer und Drehbewegungen innerhalb einer Zeiteinheit (4×20 sec.). 4. Die zu einer bestimmten Gehstrecke benötigte Schrittzahl und Zeit. 5. Zeit und Schritte bei einer Drehung um 360° nach beiden Richtungen. 6. Das Umfüllen von 10 Gummikugeln von einem Glas in das andere mit der Pinzette nach Zeit und Fehleranzahl. 7. Die Maximalgröße der Tremorexkursionen durch Ablesen von einem Meßstreifen. 8. Die Zeitdauer des Aufstehens und Hinsetzens. 9. Die Ausprägung der Bradyphrenie und anderer Persönlichkeitsveränderungen.

[1]) (Früheres Prüfungspräparat CIBA 10870), Hersteller CIBA-AG Wehr, Baden.

[2]) Bei Rigor z. B.: nur zeitweilig eben spürbar = 1; dauernd eben wahrzunehmen = 2; zeitweilig leicht vorhanden = 3; immer leicht vorhanden = 4; deutlicher vorhanden = 5; nur mit leichterem Krafteinsatz zu überwinden = 6; nur mit deutlicherem Krafteinsatz zu überwinden = 8; nur mit erheblicher Kraft zu überwinden = 9; praktisch unbeweglich = 10.

10. Störungen der Sprache und ihrer Lautstärke. 11. Subjektive Intensität der Nebenwirkungen[3]).

Diese Zahlenwerte und ihre Veränderungen durch die Behandlung waren so für jeden einzelnen Pat. und für die Gesamtzahl aller Kranken leicht zu verfolgen. Es konnte danach mühelos für jedes Symptom der Durchschnitt der gesamten Behandlungseffekte errechnet und graphisch dargestellt werden.

Im einzelnen sind wir folgendermaßen vorgegangen:

1. Bei unbehandelten Kranken wurde die Aturban-Dosis langsam, ausgehend von 2×½ Tabl. (1 Tbl. = 5 mg), im Laufe von 4 Wochen auf 3×1 Tabl. und weiter bis zur Toleranzgrenze gesteigert; danach gingen wir auf die optimale Erhaltungsdosis zurück.

2. Bei vorbehandelten Pat. blieben wir zunächst mit den früher gegebenen optimalen Medikamenten und Kombinationen auf der gleichen Dosishöhe und setzten langsam pro Woche 3 × tgl. ½ Tabl. Aturban zu, bis keine Besserung mehr erfolgte oder störende Effekte auftraten; danach wurden die früheren Medikamente langsam im Laufe von weiteren 8—12 Wochen womöglich ganz abgesetzt, gleichzeitig die Aturban-Dosis entsprechend erhöht und versucht, das frühere therapeutische Maximum zu erreichen oder zu überschreiten. Auf ähnliche Weise gingen wir bei den späteren Kombinationsversuchen vor.

[3]) Nebenwirkungen: keine = 0; gelegentliches Unbehagen, nicht sicher der Medikation zuzuschreiben = 1; gelegentliches Unbehagen, auf die Medikation zurückgeführt = 2; häufigeres Unbehagen, mit Mundtrockenheit, Sehstörungen etc. = 3; dauerndes leichtes Unbehagen, wie 3 = 4; dauerndes störendes Unbehagen = 5; Patient drängt auf Reduktion der Dosis = 6; Patient reduziert selbst = 7; Patient setzt selbst ab = 8; bedrohliche Nebenwirkungen, die Gegenmaßnahmen oder Absetzen ärztlicherseits erfordern (z. B. Blutbildveränderungen, Ödeme) = 9.

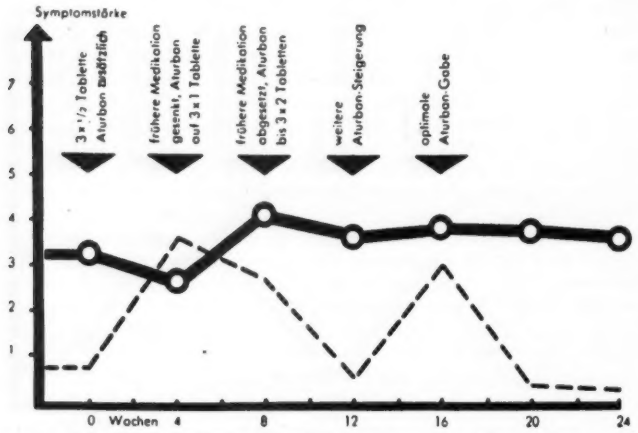


Abb. 1: Bewegung der addierten Symptomstärken aller behandelten Patienten nach Übergang auf Aturban (= ausgezogener Verlauf); Intensität der Nebenwirkungen = gestrichelter Verlauf; Ordinate-Symptomstärke von 0 nach 10 zunehmend; Abszisse = Zeit in Wochen.

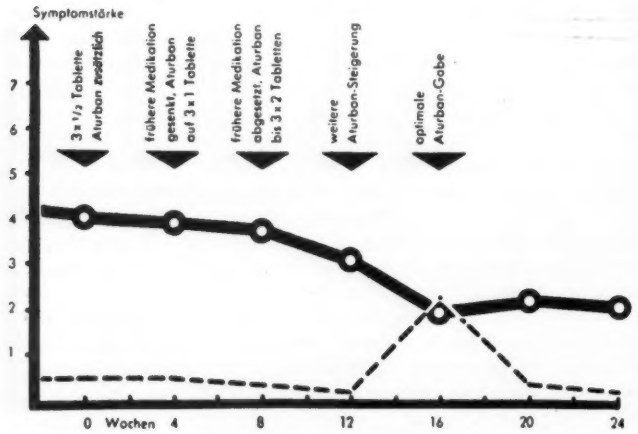


Abb. 2: Bewegung der addierten Symptomstärken bei postenzephalitischen Patienten nach Übergang auf Aturban.

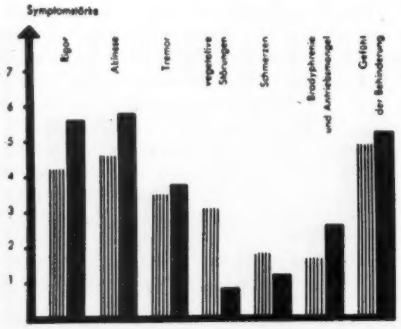


Abb. 3: Wirkung des Aturban auf die Hauptsymptome: ▬▬ = optimale kombinierte Medikation; ▬▬ = Aturban-Wirkung allein (Auf der Ordinate sind die aus der Anzahl der Symptome und ihrem jeweiligen Schweregrad errechneten Werte summiert).

Es ist zu sehen, daß im Vergleich zur Kombinations-Therapie Aturban allein die Akinese und den Rigor weniger gut beeinflußt, während sich die Wirkung auf den Tremor, die Schmerzen, auf psychische Faktoren und auf das Gefühl der Behinderung statistisch nicht ausreichend vom Effekt der übrigen kombinierten Mittel unterscheidet. Da in diesen Abbildungen nur Mittelwerte erscheinen, kommen individuelle Reaktionen, z. B. rasches Zurückgehen früher nicht beeinflußbarer Muskelschmerzen bei einem Kranken oder deutliche Zunahme des Tremors bei mehreren alten Patienten, nicht zur Darstellung. Überraschend ist, daß sich die Angaben der Kranken, „behindert" zu sein, etwa auf der gleichen Höhe halten wie bei kombinierter Behandlung mit den besten erreichbaren Medikamenten. Nebenwirkungen sind relativ selten und anscheinend harmlos. Je nach der vegetativen Ausgangslage, der verträglichen Dosis und anderen Imponderabilien scheint die Wirkung verschieden zu sein; ein konstant-selektiver Effekt auf eines der Kardinalsymptome Akinese-Rigor-Tremor ist ebensowenig zu erkennen wie eine nennenswerte psychisch aktivierende Wirkung. Hervorzuheben ist die deutliche Besserung vegetativer Symptome wie Hyperthermie, Hyperhidrosis, Hypersalivation und Salbengesicht. Patienten mit senilem bzw. gefäßabhängigem Parkinsonismus zeigten relativ früh sympathikomimetische Nebenwirkungen, während bei Postenzephalitikern und schweren genuinen Parkinson-Fällen sowie bei den medikamentös bedingten Parkinson-Syndromen gerade diese Effekte erwünscht waren und daher diese Patientengruppen für die Behandlung mit Aturban besonders geeignet machten.

Dosierung:

Wie bei anderen Parkinsonpräparaten hat sich auch für Aturban die langsam aufsteigende Dosierung bewährt. Wir begannen meist mit 3×½ Tabl. pro Tag (1 Tabl. = 5 mg) und stiegen dann langsam bis durchschnittlich 3×1½ Tabl. bis 3×2 Tabl. an. In schwersten Fällen steigerten wir bis zu einer Maximaldosis von 10 Tabl. pro die. Rasches Absetzen des Mittels führte erst nach 2 bis 4 Tagen zu einer kurzdauernden, aber intensiven und oft über den Anfangsbefund hinausgehenden Verschlechterung sämtlicher Symptome. Die Wirkung trat nicht wie bei anderen entsprechenden Medikamenten relativ rasch und in unmittelbarem Zusammenhang mit der Tablettengabe ein, sie kam vielmehr unmerklich und wurde meist nur zufällig bewußt; wohltuend ist deshalb auch das gering ausgeprägte Nachlassen der Tablettenwirkung zwischen den einzelnen Gaben empfunden worden.

Nebenwirkungen:

Bei 7 von 85 Pat. traten von mittleren Dosen ab (bei älteren Kranken bereits nach 10 mg pro Tag) Nebenwirkungen auf, wobei am häufigsten die nach 1 bis 1½ Stunden einsetzende und ca. 3—4 Stunden anhaltende Mundtrockenheit störte. Sehr selten wurde über eine erst nach 2—4 Stunden beginnende und ca. 3—5 Stunden dauernde Akkommodationsstörung berichtet. Nach längerer Einnahme verringerten sich die Nebenerscheinungen oft wieder. Einige Pat. klagten auch bei niedrigen Dosen über Herzsensationen und wiesen Beinödeme auf (16); vereinzelt wurden auch Magen- und Darmbeschwerden (aber keine Obstipationen!) angegeben; Blutbildveränderungen fanden sich nicht. Zu rasche Dosissteigerung führte zu ver-

stärktem Tremor, vermehrter innerer Unruhe und gelegentlich auch zu depressiver Verstimmung (17); ähnliche Reaktionen traten nach plötzlichem Absetzen mittlerer Dosen auf.

Kombinationen:

Kombination mit Methyl-Phenidate (Ritalin): Da wir eine wesentliche Aktivitätssteigerung unter alleiniger Aturban-Gabe nicht sahen, schien uns eine Kombination mit Methyl-Phenidate angebracht. Dieses Präparat war in der amerikanischen Psychiatrie mit Erfolg bei antriebsarmen, chronischen Schizophrenen gegeben worden (18, 19, 20). Wir erwarteten eine Beeinflussung der besonders stark von der psychischen Ausgangslage der Parkinsonkranken abhängigen Symptome wie Akinese, Pulsionen, Intentionshemmung, der Klebe- und Bannungszustände (21). Insgesamt überblicken wir 20 Kombinationsfälle; bei unseren Paralysis-agitans-Kranken konnten wir keine nennenswerte positive Wirkung feststellen; dagegen zeigte fast 1/3 der Postenzephalitiker eine leichte Zunahme der Beweglichkeit. Pulsionen, Klebe- und Bannungszustände wurden kaum beeinflußt. Die Dosierung schwankte zwischen 2×1 und 2×2 Tabl. Methyl-Phenidate zu 10 mg. Als „paradoxe Reaktion" sahen wir, besonders bei einigen Paralysis-agitans-Kranken, starkes Schlafbedürfnis, Müdigkeit, vermehrte Akinese und Tremor; sie verschwanden nach Absetzen des Mittels sofort.

Eine Kombination von Aturban mit Reserpin[4]) haben wir bei 17 organisch Parkinson-Kranken durchgeführt. Hierzu hatte uns die überraschende Beobachtung veranlaßt, daß einzelne Parkinson-Kranke auf niedrige Reserpindosen nicht mit einer Verschlechterung reagierten, sondern sogar eine leichte Besserung zeigten. Von unseren 17 optimal eingestellten Fällen reagierten 4 auf relativ geringe Reserpindosen (0,5 bis 1,5 mg pro Tag) mit einer subjektiven und objektiven leichten Besserung des Tremors und der Akinese. Es handelte sich dabei ausschließlich um affektiv labile, überängstliche, unsichere Kranke mit mehr oder weniger psychogen wirkenden Gangstörungen, aber alle mit deutlichen extrapyramidalen Symptomen. Die übrigen Patienten zeigten schon nach 0,75 mg Reserpin eine deutliche Verschlechterung aller Symptome, besonders des Rigors. Reserpindosen über 2 mg bewirkten bei allen Kranken, auch den vorher leicht gebesserten, eine Zunahme sämtlicher extrapyramidalen Störungen; nur bei sicher postenzephalitischen Patienten lag die Toleranz um fast das Doppelte höher. Quantitativ fanden wir, daß die Zugabe von 2—4 mg Reserpin pro Tag eine sich ziemlich gleichmäßig auf alle Symptome, besonders aber auf den Rigor erstreckende Verschlechterung bewirkte. Eine durchschnittliche Aturban-Dosis von 20 mg pro Tag kann diese Verschlimmerung organischer Parkinson-Syndrome gerade noch kompensieren. Mit Methyl-Phenidate-Zusatz konnte die auf Reserpin eintretende Verschlechterung nie nennenswert gebessert werden.

Kombination mit einem Mephenesin-ähnlichen Präparat: Aus den pharmakologischen Eigenschaften dieser Substanz war zu schließen, daß sie auf zwei Wegen extrapyramidale Störungen günstig beeinflussen könnte: einmal über ihre psychisch dämpfende und entspannende Wirkung (22), die sekundär eine Besserung des Tremors, des Rigors und auch der Akinese erwarten ließ, da umgekehrt der ungünstige Einfluß von psychischen Spannungen, Konfliktsituationen und Depressionen auf extrapyramidale Störungen offensichtlich ist und oft beschrieben wurde (23). Weiterhin war eine positive Wirkung der reflexhemmenden Eigenschaften dieser Stoffe auf die beim extrapyramidalen Syndrom gesteigerte Muskelerregbarkeit und den Tonus zu erwarten (24). Wir haben deshalb, nachdem Gaben dieses Präparates allein keine eindeutigen Ergebnisse gezeigt hatten, in 23 Fällen die antiparkinsonistische Wirkung des Aturbans durch zusätzliche Gaben dieses Medikamentes (bis zu 600 mg pro Tag) zu beeinflussen versucht. Bei 19 Kranken sahen wir meist schon nach 200 mg pro Tag eine deutliche Verschlechterung aller Symptome. Diese negative Wirkung trat auch auf, wenn die Aturban-Optimaldosis noch nicht erreicht war; die eingetretene Verschlechterung war also kein Überdosierungseffekt. Eine leichte Besserung war dagegen bei 5 Patienten mit vorwiegendem Rigor bei Dosen von 200 mg und weniger pro Tag festzustellen. Bei Tagesgaben über 200 mg zeigten 4 Kranke mit atypischen extrapyramidalen Symptomen (zusätzliche spastische Störungen) eine gewisse Abnahme des Rigors und der Akinese; aufgefallen ist uns bei 3 Kranken eine erhebliche Stimmungsbesserung, die in krassem Gegensatz zur objektiven Verschlechterung ihrer neurologischen Symptome stand. Insgesamt hatten wir aber den Eindruck, daß Gaben von Substanzen mit Mephenesin-ähnlicher Wirkung — entgegen allen theoretischen Erwartungen — unkomplizierte extrapyramidale Störungen eher verstärken und deshalb mit dieser Indikation keinen Erfolg versprechen (9).

[4]) Wir verwandten das Reserpin-Präparat „Serpasil".

Schrifttum: 1. Hemmer, R.: Der Parkinsonismus und seine chirurgische Behandlung. Übersicht der Schriftleitung. Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), 41, S. 1651. — 2. Goebel, U.: Klinische Erfahrungen mit Artane bei Parkinsonismus und anderen extrapyramidalen Syndromen. Münch. med. Wschr., 93 (1951), 21, S. 1082. — 3. Keller, H.: Akineton, ein neues Mittel zur Behandlung des Parkinsonsyndroms, zugleich ein Beitrag zur Wirkungskontrolle. Mschr. Psychiatr., 132 (1956), 1, S. 13. — 4. Brandt, W. u. Brandt, G.: Zur Behandlung der Parkinsonsyndroms. Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), 25, S. 1013. — 5. Keller, H.: Der Parkinsonismus und seine konservative Behandlung. Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), 50, S. 2054. — 6. Haase, H. J.: Über Vorkommen und Deutung des psychomotorischen Parkinsonsyndroms bei Megaphen- bzw. Largactil-Dauerbehandlung. Nervenarzt, 25 (1954), 12, S. 486. — 7. Flügel, F. u. Bente, D.: Das akinetisch-abulische Syndrom und seine Bedeutung für die pharmakologisch-psychiatrische Forschung. Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), 51, S. 2071. — 8. Himwich, H. E. u. Rinaldi, F.: Analysis of the Action of Benztropine Methanesulfonate Against Parkinsonism. Aus: Himwich, H. E.: „Tranquilizing Drugs". American Association for the Advancement of Science, Washington (1957), II. Aufl. 1958, S. 47. — 9. Kline, N. S., Barsa, J. u. Gosline, E.: Management of the Side Effects of Reserpine and Combined Reserpine-Chlorpromazine Treatment. Dis. Nerv. Syst., 17 (1956), 11, S. 352. — 10. Hartmann, K.: Die Behandlung des Parkinson-Syndroms mit Aturban. Vorläufige Mitteilung. Schweiz. med. Wschr., 88 (1958), Nr. 19, S. 474. — 11. Battegay, R.: Aturban (Phenglutarimid), ein neues Behandlungsmittel bei Parkinsonismus. Vergleichende Untersuchungen zur Behandlung des Parkinsonismus. Schweiz. med. Wschr., 88, (1958), 30, S. 740. — 12. Rüther, W. u. Theiss, W.: Neue Wege in der medikamentösen Behandlung extrapyramidaler Störungen, besonders des M. Parkinson und des postencephalit. Parkinsonismus. Med. Klin. (1958), Nr. 35, S. 1495. — 13. Gross, F., Hoffmann, K., Kebrle, J. u. Tripod, J.: Konstitution, Wirkung und biologischer Abbau von Glutarimiden. Verh. Naturforsch.-Ges. Basel, 67 (1956), 2, S. 479. — 14. Gross, F., Tripod, J. u. Meier, R.: Zur pharmakologischen Charakterisierung des Schlafmittels Doriden. Schweiz. med. Wschr., 85 (1955), 13, S. 305. — 15. Kuhn, R.: Erfahrungen mit der Megimidaktivierung des EEG bei 50 psychiatr. Fällen. Mschr. Psychiatr., 135 (1958), S. 132. — 16. Giberti, F., Gianniotti, G. u. Spizzirri, S.: Ulteriori risultati di nuove terapie nelle sindromi Parkinsoniane. Attività terapeutiche del 3-fenil-3-b-dietilamino-etil-2-6-diossipiperidin-cloridrato somministrato isolatamente in associazione con reserpina e ritalin. Gazz. med. ital., 116 (1957), 9, S. 404. — 17. Hughes, W., Keevil, J. H. u. Gibbs, I. E.: Trial of a New Remedy (CIBA 10870) in Parkinsonism. Brit. Med. J. I. (1958), 5076, S. 928. — 18. Meier, R., Gross, F. u. Tripod, J.: Ritalin, eine neuartige synthetische Verbindung mit spezifischer zentralerregender Wirkungskomponente. Klin. Wschr., 32 (1954), 19/20, S. 445. — 19. Ferguson, J. T., Linn, F. V. Z., Sheets, J. A. u. Nickels, M. M.: Methylphenidate (Ritalin) Hydrochloride Parenteral Solution. (Preliminary Report.) J. Amer. Med. Ass., 162 (1956), 14, S. 1303—04. — 20. Ferguson, J. T.: Further Evaluation of the New Drug Methyl-Phenidyl Acetate in Treating the Mentally Ill. J. Pharmacol. Exper. Therap., 116 (1956), 20. — 21. Gianniotti, G., Giberti, F. u. Spizzirri, S.: Primi risultati di nuove terapie nel morbo di Parkinson e parkinsonismi. Attività terapeutiche del 3-fenil-3-b-dietilamino-etil-2-6-diossipiperidin-cloridrato somministrato isolatamente es in associazione con Reserpina e Ritalin. Gazz. med. ital., 115 (1956), 3, S. 71. — 22. Paul, L.: Mephenesin in Anxiety-Tension States. Amer. J. Med. Sc. 220 (1950), 23. — 23. Kaess, M.: Der Einfluß von Gemütsbewegungen auf die extrapyramidalen Erkrankungen. Dtsch. med. Wschr., 83 (1958), 5. S. 181. — 24. Berger, F. M.: Spinal cord depressant drugs. J. Pharmacol. Exper. Therap., 96 (1949), S. 243.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. Hanns Keller, Univ.-Nervenklinik, München.

DK 616.858 - 085

TECHNIK

Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik Gießen (Direktor: Prof. Dr. med. *Th. v. Uexküll*)

Ein Apparat zur fortlaufenden unblutigen Registrierung von Puls und Blutdruck*)

von TH. v. UEXKULL und F. KILLING

Zusammenfassung: Es wird über einen neuen Apparat zur fortlaufenden Registrierung von Puls und Blutdruck berichtet, der für den Routinebetrieb in der Klinik geeignet ist. Die Messungen und Aufzeichnung des Blutdrucks erfolgen dabei auf der Grundlage der Methode nach Riva-Rocci. Gleichzeitig werden Pulsintervalle registriert. Die automatischen Aufzeichnungen können beliebig lange und in vorgewählten Zeitabständen durchgeführt werden. Eine besondere Registrierweise gestattet es, die Meßwerte mit einem Blick abzulesen und zu beurteilen.

Summary: A new apparatus is described which permits of a continuous registration of pulse-rate and blood-pressure and is useful for clinical routine work. Measurings and registration of the blood-pressure are based on the method of Riva-Rocci. Pulse intervals are registered simultaneously. Length and intervals of the automatic registrations can be chosen as required. An especial mode of registration permits of reading and judging the values at one glance.

Résumé: L'auteur fait le compte-rendu d'un appareil destiné à l'enregistrement continu du pouls et de la tension artérielle. Cet appareil convient tout particulièrement pour la clinique. Les mesures de la tension artérielle et la représentation des courbes correspondantes sont basées sur la méthode de Riva-Rocci. Les intervalles du pouls sont enregistrés simultanément. L'enregistrement automatique peut durer aussi longtemps qu'on le désise et se dérouler selon un programme prévu à l'avance. Un procédé d'enregistrement spécial permet de lire et de juger rapidement les résultats des mesures.

Die Wichtigkeit, den Kreislauf durch eine fortlaufende objektive Registrierung des Pulses, vor allem aber des Blutdrucks, zu überwachen, bedarf keiner besonderen Begründung. Als **Methoden,** die fortlaufend objektive Meßergebnisse erzielen, stehen vorläufig nur die blutige Registrierung nach Arterienpunktion und die unblutige Aufzeichnung nach dem *Wagner*schen und *Stegemann*schen Verfahren zur Verfügung oder Methoden, die einen andauernden annähernd systolischen Manschettendruck am Oberarm *(Lange, Bergmann, Stockvis, Miess)* oder am Finger *(Matthes)* ausüben. Sie sind für bestimmte physiologische oder pharmakologische Fragestellungen unentbehrlich, eignen sich aber nicht für Routineuntersuchungen in der Klinik.

Einige dieser Verfahren belasten den Patienten und verursachen damit neue Fehlerquellen. Sie sind auch teilweise sehr empfindlich und zudem nur für relativ kurze Zeiträume anwendbar. Manche registrieren nur den systolischen Blutdruck. Das Gerät von *Boucke-Brecht,* welches die meisten dieser Nachteile vermeidet, verlangt eine zeitraubende nachträgliche Analyse jeder einzelnen Messung und erfordert bei lang dauernden Registrierungen lange, kaum mehr zu übersehende Kurven.

Wir stellten uns daher die Aufgabe, ein Gerät zu entwikkeln, das für klinische Fragestellungen im Routinebetrieb verwendbar ist. Dazu muß es folgende **Bedingungen** erfüllen:

1. Die Messung muß unblutig erfolgen.
2. Sie muß sofort ablesbar sein.
3. Die Registrierung muß beliebig lange erfolgen können und in Abständen, die nach einem vorgewählten Zeitprogramm festgelegt sind; sie muß vollautomatisch sein.
4. Die einzelnen Messungen müssen so aufgezeichnet sein, daß der Vergleich mit den früheren auf kleinstmöglichem Raum durch einen Blick möglich ist.
5. Als Grundlage muß das Prinzip nach *Riva Rocci* dienen, damit ein Vergleich mit den allgemein üblichen klinischen Untersuchungen möglich ist.
6. Die Pulswerte sollen gleichzeitig und ebenfalls sofort ablesbar mitregistriert werden.
7. Das Gerät muß einfach zu bedienen sein.

Das im folgenden beschriebene **Kreislaufüberwachungsgerät** erfüllt diese Forderungen für fortlaufende Registrierungen, bei denen die Einzelmessungen in Abständen erfolgen, die nicht kürzer als eine Minute sind. Dieser Zeitraum genügt fast immer für klinische Fragestellungen, z. B. die Überwachung von Patienten während einer Operation. Daher wurde auf die Forderung nach kürzeren Intervallen zwischen zwei Aufzeichnungen verzichtet.

Aufzeichnung der Meßwerte

a) Blutdruckregistrierung

Die Aufzeichnung der Meßwerte erfolgt im Gegensatz zu den bisher üblichen Verfahren nicht auf ein bewegtes, sondern ein unbewegtes Registrierfeld. Die Schreibung geschieht durch einen Zeiger, der die Registrierung der jeweiligen Höhe des Manschettendrucks und der Korotkov-Töne in einem Vorgang vereinigt. Der Zeiger wandert synchron mit der Blutdruckhöhe senkrecht zum Registrierpapier und schreibt nur beim Auftreten der Töne. Diese werden von einem Mikrophon, das mit einer Stethoskopkapsel über der A. cubitalis in Verbindung steht, in einfache Impulse umgeformt und elektronisch auf den Schreibzeiger übertragen, der sie als einzelne Punkte markiert. Dabei entspricht die jeweilige Zeigerstellung stets der derzeitigen Blutdruckhöhe.

Auf diesem Wege entsteht bei jedem einzelnen Meßvorgang mit der Serie der Korotkov-Töne eine senkrecht punktierte Säule, deren Länge der Blutdruckamplitude entspricht. Die zugehörigen systolischen und diastolischen Werte sind aus der Linierung des Papiers sofort ablesbar. Nach Beendigung eines Meßvorganges wandert das Registrierpapier automatisch um etwa 5 mm weiter. In diesem Abstand erfolgt dann die nächste Registrierung parallel zur ersten (s. Abb. 1).

Die wesentliche Eigenschaft unseres Verfahrens besteht also in einer neuartigen Form der automatischen Aufzeichnung

*) Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

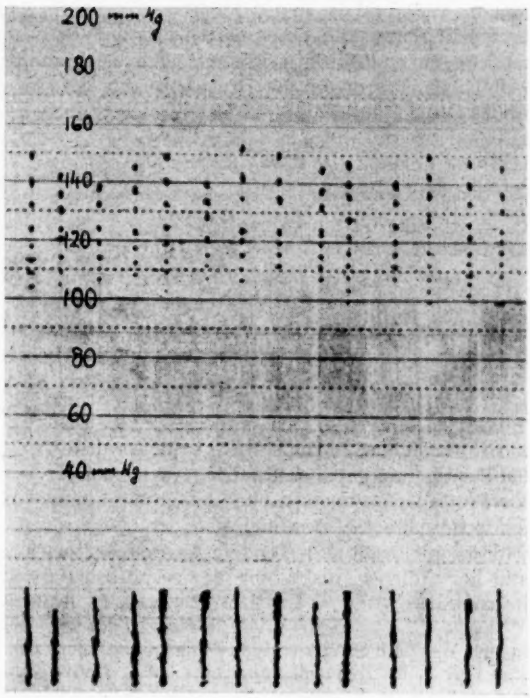


Abb. 1: Registrierung Pt. Sch., 29. 9. 1958. Zeitintervalle eine Minute. Druckbereich zwischen 40 u. 200 mm Hg.

des Blutdrucks auf stehendem Papier, die sofort abgelesen werden kann und keiner besonderen Eichung oder Kurvenanalyse bedarf. Auf einem 30 cm langen Papierstreifen können etwa 60 übersichtliche Registrierungen mit einem Blick erfaßt und beurteilt werden.

b) Pulsregistrierung

Gleichzeitig mit jeder Blutdruckmessung erfolgt eine Registrierung der Pulsfrequenz. Dabei wird die Dauer des Intervalls zwischen drei Korotkov-Tönen durch einen Synchronmotor, der für diese Zeit eingeschaltet ist, in Form einer senkrechten Linie aufgezeichnet (s. Abb. 1). Die Länge der Linie dient dabei als Maß der Frequenz. Von der Verwendung eines Integrators wurde abgesehen, da u. U. nur wenige Töne bei einer Messung auftreten, die dann nicht ausreichen, um den Integrator auszusteuern.

Der zeitliche Abstand zwischen jeder einzelnen Messung läßt sich in Intervallen von einer Minute bis zu einer Stunde auf einer Programmuhr vorher festlegen. Die Dauer der Registrierung ist praktisch unbegrenzt.

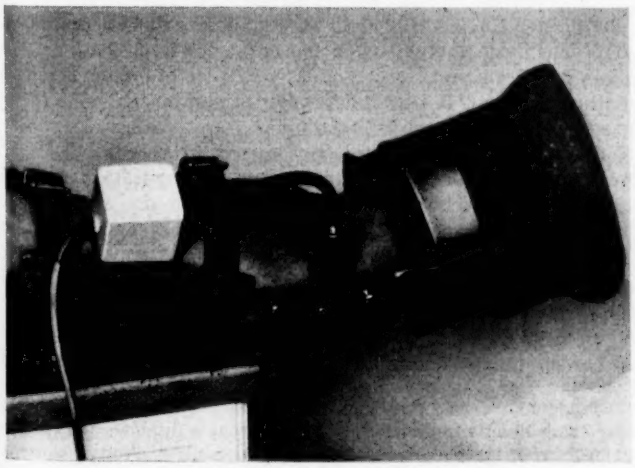


Abb. 2: Oberarmmanschette

Oberarmmanschette

Die Blutdruckmessung erfolgt nach dem Prinzip von *Riva Rocci* mit einer Oberarmmanschette, die in einer leicht gepolsterten Armschiene haftet (s. Abb. 2). Sie läßt sich einfach und ohne Belästigung für den Patienten am Arm befestigen. Die Armschiene ist so konstruiert, daß die Messungen durch Körperlage und Bewegungen nicht beeinträchtigt werden. Eine kleine Stethoskopkapsel wird von der Armschiene aus mit Hilfe eines breiten Gummibandes auf der A. cubitalis fixiert. Die Kapsel ist durch einen einfachen Gummischlauch mit dem Mikrophon verbunden, das ebenfalls an die Schiene montiert ist. Von dort leitet ein Kabel zum Registriergerät, das die technische Apparatur enthält.

Die Manschette wird durch eine kleine motorbetriebene Pumpe in den gewählten Abständen aufgeblasen. Die Höhe des jeweils zu erreichenden Drucks und der Druckabfall werden nach vorher gewählten Werten geregelt.

Technische Einzelheiten

Die technische Planung und Konstruktion des Gerätes erfolgten durch das Ing.-Büro *T. Clemens*, Gießen.

a) Das Registrierfeld (s. Abb. 3)

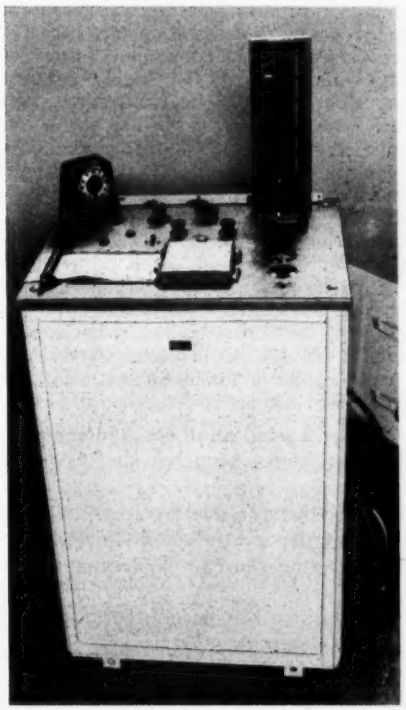


Abb. 3: Registriergerät. Oben Deckplatte mit Registrierfeld, Bedienungsknöpfen, aufgeklapptem Kontrollmanometer und Programmuhr

Auf der oberen Deckplatte des Gerätes befindet sich neben den Bedienungsorganen das beleuchtete Registrierfeld. Darauf liegt für die Aufzeichnungen ein breiter linierter Papierstreifen. Jede einzelne Linie des Registrierpapiers entspricht auf Grund einer einmaligen für alle Untersuchungen gültigen Eichung einer bestimmten Blutdruckhöhe und Pulsfrequenz.

b) Stabilisierter Druckverstärker und Druckregulierung

Die Übertragung des Druckes auf den Schreibzeiger erfolgt durch einen stabilisierten Druckverstärker. Er garantiert auch bei schwankender Netzspannung, daß der Zeigerstand dem Manometerdruck genauestens entspricht. Eine Sicherungsvorrichtung sorgt dafür, daß der Druck in der Oberarmmanschette nur möglichst kurzfristig anhält und zwischen den Messungen sowie auch bei einem eventuellen Stromausfall schnell auf den Nullpunkt zurückgeht.

c) Meßbereiche

Es können nach Bedarf drei verschiedene Meßbereiche gewählt werden:

1. Zwischen RR 20—200 mm Hg
2. Zwischen RR 90—250 mm Hg
3. Zwischen RR 140—300 mm Hg

d) Lautsprecher

Zur Kontrolle lassen sich die Korotkov-Töne auch akustisch auf einen Lautsprecher übertragen, der in das Registriergerät eingebaut ist.

Untersuchungsgang

Das Kreislaufüberwachungsgerät wird folgendermaßen bedient. Es werden der erforderliche Druckbereich und die gewünschten Meßintervalle eingestellt. Nachdem die Armschiene mit Manschette und Stethoskopkapsel angelegt ist, beginnen nach Betätigen des Auslöseknopfes die automatischen Registrierungen. Während der ersten Messungen muß die Empfindlichkeit für Tonimpulse nachreguliert werden. Falls besondere Fragestellungen es erfordern, können auch bei laufender Registrierung Veränderungen der Druckbereiche, der Geschwindigkeit des Druckabfalles und des Lautsprechers vorgenommen werden.

Schrifttum: Brecht, K. u. Boucke, H.: Klin. Wschr., 32 (1954), S. 683. — Matthes, K.: Kreislaufuntersuchungen am Menschen mit fortlaufend registrierenden Methoden. Thieme, Stuttgart (1951). — Stegemann, J.: Pflüg. Arch. Ges. Physiol., 262 (1956), S. 419.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. Th. v. Uexküll und Dr. med. F. Killing, Gießen, Med. Univ.-Poliklinik.

DK 612.141 + 612.161.1

FRAGEKASTEN

Frage 42: Welche Uterusgeräusche gibt es während der Schwangerschaft außer Schluck- und Nabelschnurgeräusch?

Patientin hatte etwa ab 6. Monat der Grav. täglich etwa 10—20mal ein lautes Knipsen (wie etwa beim Vorbeischieben zweier Fingernägel aneinander), das durch den ganzen Raum hörbar war und offenbar vom Uterus ausging. Unmittelbar nach dem Geräusch traten Kindsbewegungen auf. Es war die 3. Schwangerschaft. 1. Geburt war normal bis auf eine nicht störende 2malige Nabelschnurumschlingung. 2. Schwangerschaft endete 3 Wochen vor dem Geburtstermin mit intrauterinem Fruchttod. Das Kind hatte ebenfalls eine kürzere Nabelschnur 2mal um den Hals geschlungen. Bei dem 3. Kinde traten obige Geräusche auf. Die Geburt verlief schnell und dauerte nur 3 Stunden. Das Kind war asphyktisch wegen zu kurzer Nabelschnur (18 cm), hat sich aber dann normal entwickelt. Bei der jetzigen 4. Schwangerschaft tritt das Geräusch wiederum seit dem 6. Monat auf. Beruhen die Geräusche auf einem Vorbeischnellen von kleinen Teilen an der gespannten Nabelschnur, oder welche Ursache könnte dafür vorliegen, sind ähnliche Geräusche bereits bekannt?

Da im Lehrbuch von *Stöckel* ein solches Geräusch nicht beschrieben ist und mir Frauenärzte darauf keine Antwort geben konnten, bitte ich um Antwort eines Experten.

Antwort: Bei der **Auskultation des Abdomens einer schwangeren Frau** in den letzten Monaten sind folgende **Geräusche** zu hören:

1. Die kindlichen Herztöne,
2. des öfteren auch die mütterlichen Herztöne,
3. gelegentlich Uteringeräusche (synchron mit dem mütterlichen Puls),
4. ebenfalls gelegentlich Nabelschnurgeräusche (synchron mit dem kindlichen Herzschlag),
5. Stoßbewegungen der kindlichen kleinen Teile,
6. Darmgeräusche der Mutter,
7. Schluckgeräusche der Frucht.

Ein knipsendes Geräusch, wie etwa beim Vorbeischieben von Fingernägeln, habe ich bisher nie hören können.

Daß diese Geräusche dadurch entstanden sein können, daß die kleinen Teile der Frucht die gespannte Nabelschnur in Schwingung bringen, ist unwahrscheinlich; die dazu notwendigen Spannungen der Nabelschnur sind wohl kaum innerhalb des Uterus erreichbar.

Prof. Dr. med. *W. Bickenbach,*
I. Univ.-Frauenklinik, München 15, Maistr. 11

Frage 43: An was muß man denken: 44j. Patient bekommt plötzlich Aszites. Ursache gänzlich unbekannt. Da zufällig mehrere Professoren der Königsberger med. Fakultät anwesend (1941), Vorstellung des Patienten, die Ca mit Lebermetastasen annehmen. Dreimalige Punktion entleert je 3 bis 4 li. Aszites. Danach erholt sich Patient völlig. Heute: 17 Jahre danach, völliges Wohlbefinden. Patient arbeitet, nie a. u. krank, keine besondere Behandlung. Leberfunktionsprüfungen waren s. Z. kaum möglich.

Antwort: Die Frage ist sehr schwer zu beantworten, da ja gar keine genaueren Befunde vorliegen. Wenn man ein großes Krankengut überblickt, sind die Fälle übrigens gar nicht ungewöhnlich selten, bei denen man bei der Aufnahme der Vorgeschichte zu hören bekommt, daß einmal ein **Aszites** bestanden habe, **der folgenlos wieder verschwunden** sei. Am häufigsten dürfte es sich wohl um flüchtige tuberkulöse Aussaaten auf dem Peritoneum gehandelt haben. Auch kommen vorübergehende Pfortaderthrombosen ohne Leberbeteiligung vor (sog. prähepatischer Block). Zweimal sah ich Nephrosen nach einem Infekt mit rasch auftretendem Aszites, der rasch wieder schwand bei völliger Ausheilung der Nephrose ohne besondere Behandlung.

Prof. Dr. med. *H. Kalk,* Kassel

Frage 44: Wie ist die Wirkung von sogenannten lipotropen Medikamenten (wie z. B. Lipostabil, Lipotrat, Cholin, Methionin) zu erklären? (vgl. Frage 24, S. 207).

Antwort: Die Frage über die **Wirkung der sogenannten lipotropen Medikamente** ist im Rahmen des Fragekastens einer Wochenschrift schwer zu beantworten. Ausführliche Literatur zu dieser Frage findet sich z. B. bei *Schettler* und *Eckstein,* Dtsch. med. Wschr. 83 (1958), S. 702, und bei *Yudkin,* Lancet 6987 (1957), S. 155. Schließlich sei noch *K. Lang,* Biochemie der Ernährung, Steinkopff-Verlag, Darmstadt, angeführt.

Im Prinzip handelt es sich darum, daß man in den letzten 20—30 Jahren nach Zusammenhängen zwischen Fett- und Cholesterinstoffwechsel und der Entstehung der Arteriosklerose gesucht hat. Sicher steigt mit zunehmendem Alter vor allem der Cholesteringehalt des Blutes an. Aber ob hier wirklich kausale Beziehungen zur Genese der Arteriosklerose bestehen, ist heute noch zweifelhaft. Trotzdem ist man dazu übergegangen, nach Stoffen zu suchen, die einen erhöhten Cholesteringehalt des Blutes herabsetzen und wendet sie therapeutisch bei der Arteriosklerose an. Auch wenn keine direkte kausale Beziehung besteht, scheint es doch vernünftig, denn schließlich wird ja das Cholesterin bei dieser Erkankung abgelagert, und es ist daher sicher wichtig, einen überhöhten Cholesteringehalt zu senken.

Ungesättigte Fettsäuren haben nun die Eigenschaft, einen überhöhten Cholesteringehalt zu vermindern und so kommt es, daß man dazu übergegangen ist, entweder ungesättigte Fettsäuren in Form von Naturprodukten, die sie in hohem Ausmaß enthalten, wie z. B. Leinöl oder aber in pharmazeutischen Präparaten, therapeutisch zu verwenden.

Ein ganz neuer Weg wurde seit kurzem in Amerika beschritten: Verfüttert man an Hühner eine an ungesättigten Fettsäuren sehr reichhaltige Nahrung, so sind die Eier dieser Hühner ebenfalls sehr reich an diesen Produkten. Solche Eier werden älteren Menschen zur Therapie empfohlen. Uber diesen sehr interessanten Weg ist mir aber eingehende Literatur noch nicht bekannt.

Prof. Dr. med. *Peter Marquardt,* Freiburg i. B.,
Abt. f. experimentelle Therapie d. Univ., Hugstetterstr. 55

Frage 45: Welche therapeutischen Möglichkeiten verbleiben bei der Behandlung von peripheren Durchblutungsstörungen (am re. Unterschenkel), nachdem mit Depot-Padutin, Ronicol, Progresin keine Besserung zu erzielen ist? Es handelt sich um eine 58j. adipöse Patientin, die seit 6 Jahren an leichtem Diabetes leidet, der aber mit entspr. Diät und Rastinon- bzw. Artosin-Tabletten völlig ausgeglichen ist. Seit 1 Jahr nun intermitt. Hinken, Hühnerauge an der re. Kleinzehe, das nach Operation nicht mehr völlig abheilt.

Antwort: Bei der 58j. Pat. handelt es sich offenbar um eine **Arteriosclerosis obliterans vom Oberschenkeltyp.** Wie weit der seit sechs Jahren bestehende leichte Diabetes mellitus ursächlich beteiligt ist, geht aus den kurzen klinischen Angaben nicht hervor. Jedenfalls ist es bisher anscheinend nicht zu Nekrosen gekommen. Die wichtigste Behandlung für diese Kranken liegt in den verschiedenen Maßnahmen des Gefäßtrainings. Wir empfehlen bei solchen Kranken für die ambulante Behandlung die Durchführung der sechs Punkte:

1. Ausübung der Rollübungen nach *Ratschow*, dreimal täglich, dreimal hintereinander. Confer. „Die peripheren Durchblutungsstörungen" (1953), S. 239;
2. jeden zweiten Tag Bindegewebsmassagen der Lendenwirbelsäule, aber auch nur dieser;
3. zweimal täglich Einnahme von Vitamin E und A, am besten in Form des Kombinationspräparates Rovigon;
4. i.m. Injektion von Primodian Depot, alle vier Wochen eine Ampulle;
5. ist der Zustand des Gesamtkreislaufs zu beachten. Bei Vorliegen einer latenten Insuffizienz ist Behandlung mit Glykosiden geboten, evtl. auch Verordnung von Strychnin;
6. sind folgende allgemeinen Regeln wichtig: Die Kranke soll bei Schmerzen nicht gehen. Die Beine sind stets warm zu halten, auch im Bett, evtl. durch Wollstrümpfe. Bei Schmerzen in der Ruhe sind die Beine tief zu lagern, evtl. durch Hochstellen des Kopfendes. Bei erhöhtem Cholesterinspiegel ist eine fettarme Diät indiziert.

Sollten die Beschwerden bei Bettruhe nicht verschwinden, ist klinische Behandlung erforderlich, wobei außer der Skarifikation intraarterielle Behandlung mit Butazolidin, Ronicol oder Ilidar zu empfehlen ist. Die Prognose ist günstig, solange es sich nur um einen Oberschenkelverschluß handelt und die Prozesse nicht durch Aszendieren der Verschlüsse in die Beckengefäße aufsteigen.

Prof. Dr. med. *M. Ratschow*, Darmstadt,
Städt. Krankenanst., Med. Klinik

REFERATE

Kritische Sammelreferate

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München (Direktor: Prof. Dr. *Walter Büngeler*)

Pathologische Anatomie

von WERNER GLOGGENGIESSER

Heutzutage, im Zeitalter der ungeheuren Fortschritte der Biochemie, mögen manche Ärzte und Kliniker der Täuschung erliegen, daß die Wissenschaft von der Morphologie ihr Ziel erreicht hat oder doch zu einem gewissen Abschluß gekommen ist. Trotz solcher Einstellung wird kein einsichtiger Arzt die Bedeutung und den Wert der pathologischen Anatomie für Forschung und Praxis bezweifeln. Von der Notwendigkeit der Vornahme von Obduktionen sind oft gerade diejenigen Ärzte am meisten überzeugt, die nur in seltenen Fällen die Gelegenheit haben, eine Obduktion durchführen zu lassen. Daß bei uns in Deutschland abseits der Großstadtzentren viel zu wenig von dem nachschauenden diagnostischen Hilfsmittel der Obduktion Gebrauch gemacht wird, ist weder die Schuld der Ärzte noch der Pathologen. Die Gründe liegen wahrscheinlich in einer — sicher unabsichtlichen — mangelnden Einsicht der verantwortlichen Stellen für diese Art Untersuchung am toten Menschen. Andererseits wird die diagnostische histologische Untersuchung von Probeexzisionen und Operationsmaterial in zunehmendem Maße von allen Ärzten und Krankenhäusern in Anspruch genommen. Die feingewebliche Untersuchung hat sich in den vergangenen Jahrzehnten zu einem unentbehrlichen diagnostischen Hilfsmittel entwickelt. Man hat sich daran gewöhnt, sie als eine vollkommene Untersuchungsmethode zu betrachten. Sie ist angewandte Zellularpathologie und ihre Grenzen liegen in dem jeweiligen Stand unserer Kenntnisse der mit dem Lichtmikroskop wahrnehmbaren Zell- und Gewebsstrukturen und deren Veränderungen.

In einer Zeit, in der das Elektronenmikroskop in Naturwissenschaft und Medizin als neue morphologische Methode an Bedeutung gewinnt und wahrscheinlich auch einmal in der Praxis Anwendung finden wird, erscheint es angezeigt, den derzeitigen Stand unserer Kenntnisse auf diesem neuen Gebiete einmal zu besprechen. Dazu eignet sich am besten das Referat von F. Miller (1): **Orthologie und Pathologie der Zelle im elektronenmikroskopischen Bild,** das Miller auf dem vergangenen Pathologenkongreß 1958 in Wien erstattete. Die ersten brauchbaren Elektronenmikroskope sind in den letzten 20 Jahren entwickelt und bis auf den heutigen Tag so vervollkommnet worden, daß bei der heutigen Präparationstechnik mit einer Auflösung um 10 Å Zellen und Gewebe im Schnitt untersucht werden können. Die Schnittdicke muß nach Möglichkeit auf zirka 100—500 Å gesenkt werden. Denn es gilt nach Coslett (2) als Faustregel, daß die Auflösung nicht besser sein kann als ein Zehntel der Schnittdicke. Wenn die Auflösung also 10 Å sein soll, dann darf der Schnitt nur 100 Å dick sein. Schwierig war es, die Präparationstechnik (ausführliche Literatur bei H. Sitte 1955 [3]) zu entwickeln. Es wurden Ultramikrotome mit seitlicher Präparat-Rückführung und mit mechanischem oder thermischem Vorschub konstruiert. Zum Schneiden werden Glasmesser, Diamantklingen oder besonders geschärfte Metallmesser verwendet. Hinter der Messerschneide befindet sich ein Flüssigkeitsbecken. Die Fixierung geschieht mittels gepuffertem OsO4 oder in anderen Modifikationen. Die Einbettung erfolgt in Methacrylate oder Kunstharze. Die zu untersuchenden Gewebe und Zellen sollten nach Möglichkeit unmittelbar nach Unterbrechung der Blutzufuhr und bei Temperaturen zwischen 0—4° fixiert werden. Wegen der relativ langsamen Eindringungsgeschwindigkeit des OsO4 werden auch nur die oberflächlichen Teile der Präparate gut fixiert. Es besteht sehr leicht die Gefahr, daß an der Grundsubstanz und den Zellorganellen Veränderungen entstehen, die nicht anders als postmortale Veränderungen aussehen und diesen wahrscheinlich auch entsprechen. Alle diese und andere Fehlermöglichkeiten müssen berücksichtigt werden, und man wird deshalb mit zunehmender Erfahrung in der Deutung elektronenmikroskopischer Bilder vorsichtig sein. Es muß, um mit Sjöstrand (4) zu sprechen, verhindert werden, daß die Elektronenmikroskopie eine „Wissenschaft der Vermutungen" wird. Schließlich sagt Miller, „daß die Steigerung der Auflösung um zwei Zehnerpotenzen mit einer annähernd gleich großen Zunahme an Arbeitsaufwand erkauft werden muß". Und es führe kein Königsweg zum einwandfreien Bild hoher Auflösung. Da aber keine Zweifel bestehen, daß die neue Methode bisher unbekannte Einblicke in den Feinbau der Zellen, insbesondere ihrer Organellen, gewährt hat, wird der Preis für alle Mühe und Arbeit nicht ausbleiben.

Es dürfte zweckmäßig sein, zunächst die allgemein verbreiteten Zellstrukturen zu besprechen und erst daran anschließend die pathologischen Veränderungen zu diskutieren. Der **Zellkern in Ruhe** zeigt gleichmäßig verteilte, fädige und granuläre Strukturen von unterschiedlicher Größe. Das Bild erscheint ziemlich monoton, lediglich an der Innenseite der Kernmembran ist dichteres Material angesammelt. Das Chromatin ordnet sich in verschiedenen Kernen (Spermienköpfe von Heuschrecken, Makronukleus von Protozoen, Hoden von Vögeln und Säugern) in elektronendichten, etwa 60 Å dicken, im Querschnitt polygonartig begrenzten Bändern, Platten und Röhren parallel zur Längsachse an. Die **Chromosomen** wurden auch als schraubig umeinander gewundene unterteilte Chromonemata in verschiedenen Größen beobachtet. Die Chromosomen von Amphibien, Insekten und Pflanzen enthalten 200 Å dicke, gewundene Fibrillenpaare, die ähnlich der Struktur des Tabakmosaikvirus einen zentralen osmiophoben Kern und einen osmiophilen Proteinmantel aufweisen. Die Chromosomen von Spermatozyten verschiedener Tiere und des Menschen zeigen in der Prophase bandförmige Strukturen, die aus einem zentralen Faden und zwei peripheren äquidistanten, dichteren Bändern bestehen. Der **Nukleolus** ist kontrastreich, er liegt ohne eigene Membran im Karyoplasma. Die Deutung seiner Strukturen ist noch nicht genügend erforscht. Das Kernkörperchen ist zum Teil amorph, oder es besteht aus netzartigen, wurmförmigen Strängen. In den strangförmigen Bezirken finden sich 100—150 Å große Granula, die morphologisch ähnlichen Granula (den sog. RNS-haltigen Palade-Granula) im Zytoplasma entsprechen. Die **Kernmembran** besitzt eine doppelte Hülle und besteht aus einem inneren und äußeren Blatt.

Zwischen beiden findet sich ein hellerer Spalt von wechselnder Breite, es ist der perinukleäre Raum. Wenn die beiden Blätter der Kernumhüllung miteinander verschmelzen, entstehen „Poren", das sind Orte verschiedener Durchlässigkeit oder Dichte. Die Kernoberfläche steht durch diese „Poren" mit dem Zytoplasma, genauer mit dem endoplasmatischen Retikulum, in Verbindung. Diese „Poren" wurden auch an Tumorzellen (Haguenau u. Bernhard [5] nachgewiesen. Etwa 5—15% der Kernoberfläche sind durch „Poren" mit dem Zytoplasma in Verbindung, d. h. aber, daß der perinukleäre Raum mit den Zisternen des endoplasmatischen Retikulum verbunden ist. Miller vertritt die Anschauung, daß das endoplasmatische Retikulum an der Kernumhüllung gebildet wird und von hier peripherwärts in das Zytoplasma verlagert wird. Entsprechend der Auffassung von Caspersson (6) wird jetzt die Meinung vertreten, daß die im Nukleolus gebildeten Ribonukleoproteine in partikulärer Form durch die Kernporen in das Zytoplasma übertreten und sich dort an die Außenseite des endoplasmatischen Retikulums anlagern (Miller).

Das **Zytoplasma** besitzt als eine der wichtigsten Organellen den sog. **Golgi-Apparat.** Die Probleme um den Golgi-Apparat wurden durch die Elektronenmikroskopie weitgehend geklärt. Der Golgi-Apparat ist eine eigene Organelle. Er besteht strukturell aus Doppellamellenstapeln, Bläschen, Vakuolen und Granula. Er liegt in unmittelbarer Nähe des Kerns, und zwar in einem deutlich abgrenzbaren Zytoplasmafeld. In den Spermatiden der Katze und den exokrinen Pankreaszellen der Maus wurden innerhalb der Lamellen, Bläschen und Vakuolen kleine Granula gefunden, die als sekretorische Granula gedeutet wurden. Neuerdings wird es aber für unwahrscheinlich gehalten, daß im Golgi-Apparat selbst proteinhaltige Sekrete gebildet werden. Vielmehr wird neuerdings (Wellensiek, 1957 [7]) die Transparenz der Golgi-Vakuolen mit einem Gehalt an Wasser oder Salzlösungen gedeutet und daraus geschlossen, daß der Golgi-Apparat am Wasserhaushalt der Zelle teilnimmt. Das **Zentriol** stellt sich als ein Hohlzylinder von etwa 150mμ Durchmesser und einer Länge von 300—500 mμ dar. In ruhenden Zellen liegt das Zentriol im Golgifeld. Das Zentriol kommt sowohl einfach als auch doppelt vor. Die Bedeutung des Zentriols liegt in seiner Funktion bei der Synthese von intrazellulären Faserproteinen. Die **Mitochondrien** zeigen feinstrukturell ein kunstvoll angeordnetes System von Membranen. Diese setzen sich aus zwei dunklen Außenschichten und einer hellen Mittelschicht zusammen. Die Mitochondrienstruktur wurde durch Palade (8) und Sjöstrand (9) in den Jahren 1952 und 1953 aufgeklärt. Nach Sjöstrand handelt es sich um einen Aufbau aus zentralen Lipoid- und peripheren Proteinschichten. Was die Dicke der Membranen anbelangt, so sind beispielsweise in den großen Mitochondrien der Hauptstückepithelien der Niere die dunklen Schichten der Außenmembran 50 Å dick, die helle Mittelschicht ist 70 Å breit, die Gesamtdicke beträgt 170 Å; für die Innenmembranen wurden die entsprechenden Werte mit 55 Å, 75 Å und 100 Å angegeben. Die Mitochondrien zeichnen sich durch einen großen Strukturwandel und deshalb durch einen großen Formenreichtum aus. Ihr Feinbau garantiert eine geordnete Anordnung der darin enthaltenen Multienzymsysteme mit einem schrittweise geregelten Ablauf der Enzym-Substrat-Reaktionen (Lindberg u. Ernster, 1954 [10]). Über den genauen Sitz einzelner Enzyme ist noch nichts bekannt. Auch die Neubildung der Mitochondrien ist durch das Elektronenmikroskop noch nicht aufgeklärt worden. Es werden verschiedene Meinungen vertreten, so u.a. Vermehrung durch Querteilung, Neubildung aus Golgi-Membranen oder intrazytoplasmatischen Membranen, und schließlich Bildung aus kleinen Vorstufen (Promitochondrien, Mikrobodies). Bei Tumorzellen wurde eine Entstehung aus doppeltkonturierten Promitochondrien beobachtet, ebenso soll auch eine „Sekretabgabe" durch Öffnungen in der äußeren Mitochondrienmembran nachgewiesen worden sein. Weitere Zytoplasmastrukturen sind das **endoplasmatische Retikulum** und das **Ergastoplasma.** Der Begriff des endoplastischen Retikulums ist heute noch gebräuchlich, obwohl inzwischen erkannt wurde, daß die Ausbildung eines Netzwerkes nicht immer zu erkennen ist und sich die Bildung auch nicht auf die inneren Zytoplasmaabschnitte zu beschränken braucht. Nach neuesten Untersuchungen von Palade u. Porter (11) aber soll das endoplasmatische Retikulum ein die ganze Zelle durchsetzendes Raumnetz von verschieden gestalteten Hohlräumen von 50—300 mμ sein, die von einer dünnen Membran begrenzt werden und in der Regel einen homogenen Inhalt erkennen lassen. Das System hat Beziehungen zu Einfaltungen der Zellmembran, so daß ein Zusammenhang zwischen den Spalträumen des endoplasmatischen Retikulums und dem extrazellulären Milieu besteht (Palade). Auch die Beziehungen des Systems zur Kernumhüllung wurden oben bereits erwähnt. Es wurde auch behauptet, daß Beziehungen des Systems zu den Lamellenstapeln des Golgi-Apparates bestehen und Übergänge beider Membransysteme vorkommen. Unter der Bezeichnung Ergastoplasma wird ein besonders organisierter Teil des granulären endoplasmatischen Retikulums verstanden. Das Ergastoplasma ist ein Membransystem mit Hohlräumen und angelagerten Partikeln. Endoplasmatisches Retikulum ist der weitere Begriff. Dieses zeigt eine besondere Entfaltung in den Promyelozyten, also bei der Reifung der Granulozyten. Miller vertritt die Meinung, daß die Leukozytengranula in den Hohlräumen des endoplasmatischen Retikulums entstehen. Ähnlich finden sich dichtere Substanzen im endoplasmatischen Retikulum der Osteoblasten. Diese und weitere Befunde sprechen dafür, daß im endoplasmatischen Retikulum ganz bestimmte Stoffe gebildet oder abgelagert werden. Durch das endoplasmatische Retikulum wird das Zystoplasma in 2 Phasen zerlegt, die durch eine Membran von-

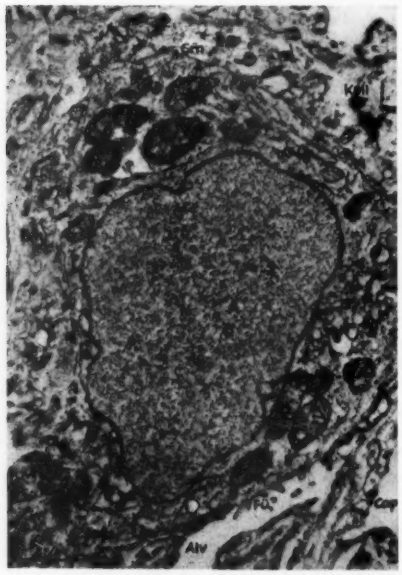


Abb. 1: Übersichtsbild einer normalen Alveolarepithelzelle der Rattenlunge, 2 Std. n. intraperit. Inj. von Diamox. N = Kern der Alveolarepithelzelle, Cm = Zellmembran, Bm = Basalmembran, M = zahlreiche normale Mitochondrien, α-Cy = mehrere α-Cytomembranen, G = GOLGI-Zone, Fü = Cytoplasmafüßchen der Alveolarepithelzelle, Alv = Lungenalveole, Cap = Lichtung einer Lungenkapillare, Koll = quergeschnittene kollagene Fasern. Arch.-Nr. 7820/57, elektronenmikr. 5000:1. Abb. 20000:1.
Die Abb. stammen aus *H. Schulz*, Beitr. path. Anat., 119 (1958), S. 45 u. 71.

Abb. 2: Embryonale Rattenlunge. Ausschnitte von 2 Alveolareptihelzellen mit verschiedenen Stadien der lamellenförmigen Transformation der Mitochondrien. N = Zellkern, Nm = primäre und sekundäre Kernmembran, Cm = Zellmembran, α-Cy = α-Cytomembranen, M = normale Mitochondrien, M_1 = Mitochondrien mit Schwellung des osmiophoben Intervalls der Innenmembranen, M_2 = Mitochondrien mit einer Zusammenlagerung der osmiophilen Schichten von sich gegenüberliegenden Innenmembranen, Außenmembran erhalten, M_3 = Verlust der Mitochondrienmatrix und Zerstörung der Außenmembran bei →. Arch.-Nr. 6480/57, elektronenmikr. 10000:1, Abb. 36000:1.

Abb. 3: Entwicklungsformen der Cytosomen in einem Alveolarmakrophagen der Rattenlunge n. intraperit. Inj. von Diamox. An der Peripherie der Cytosomen schmale osmiophile Lamellen (→), im Cytosomenkörper sehr feine, eben sichtbare Membranstrukturen (→). Die Pfeile im Cytoplasma Cy) GOLGI-Feld. N = Zellkern, Nm = primäre und sekundäre Kernmembran, Cm = Zellmembran, Ps = Pseudopodium, M = Mitochondrium, Alv = Lungenalveole. Arch.-Nr. 8342/57, elektronenmikr. 20000:1, Abb. 70000:1.

einander geteilt sind, wodurch eine große innere Oberfläche für den Stoffwechsel zur Verfügung steht. Die **Zellmembran** ist eine durchschnittlich 60 Å dicke, einfache osmiophile Schicht. Wenn 2 Zellen eng aneinanderliegen, dann sind die beiden osmiophilen Zellmembranen durch eine hellere, 110—130 Å dicke Zwischenschicht voneinander getrennt. Es wird angenommen, daß es sich bei dieser Zwischenschicht um eine organisierte Lage von Lipoidmolekülen oder um eine Kittsubstanz (Mukopolysaccharide) handelt. Am Bürstensaum der Nierentubuli, an den Zilien der Trachea, an den Mikrovilli des Schilddrüsenepithels und an Leukozyten wurde eine Dreischichtung der Zellmembran festgestellt. Unter Mikrovilli werden feine fingerförmige Ausstülpungen der Zellmembran verstanden. Sie werden an Zellen gefunden, die an flüssigkeitsgefüllte Hohlräume angrenzen, also an peritonealen Deckzellen oder an den Leberzellen in ihrer Begrenzung zu den Gallenkapillaren und dem Disseschen Raum. An den Hauptstückepithelien der Niere, an den Schaltstücken und Sammelröhren sowie an anderen Zellen (Glandula submaxillaris, Plexus chorioideus) wurden auch Einfaltungen gesehen, die in den Zellkörper vordringen und das Zytoplasma in einzelne Abteile oder Fächer zerlegen. Diese Einfaltungen sind dreischichtig. Die äußere osmiophile Schicht entspricht der Zellmembran und eine mittlere, hellere Schicht steht mit dem Raum zwischen Basalmembran und Zelloberfläche in Verbindung. Sie wird als potentieller, extrazellulärer Raum gedeutet. Nach Ruska (12) ist die Gesamtheit der von der Zellmembran und der Basalmembran umschlossenen Räume an der Niere als extrazelluläres basales Labyrinth aufzufassen, das mit den Zytoplasmafächern und den in ihnen liegenden Mitochondrien eine funktionelle Einheit bildet. Der extrazelluläre Raum dient der Ansammlung von Flüssigkeit. Wenn der hydrostatische Druck eine bestimmte Höhe erreicht hat, erfolgt die Filtration der Flüssigkeit durch die Basalmembran in die Kapillaren. Die basalen Einfaltungen der Zellmembran finden sich an den Zellen, die mit einem erhöhten sekretorischen oder resorptiven Flüssigkeitstransport betraut sind. Weitere Strukturen der Zellmembran sind die im Bereich zahlreicher Zellen beobachteten Schlußleisten oder Adhäsionsplatten. Die streng parallel verlaufende Zellmembran ist in dieser Strecke verdickt. Einen prinzipiell ähnlichen Bau zeigen u. a. die Glanzstreifen des Herzmuskels, bestimmte Abschnitte der Zellgrenzen in der glatten Muskulatur und in Myoepithelzellen, die Desmosomen der Epidermis, die Adhäsionsplatten zwischen Neurogliazellen und die Synapsenmembranen. Bei diesen Strukturen handelt es sich um echte Zellgrenzen. Sie werden von intrazellulären Myo-, Tono- oder Neurofilamenten nicht überbrückt. Sie dienen der mechanischen Festigung und der Verankerung intrazellulärer Filamente. Schließlich dürften ihnen bestimmte Aufgaben bei der Erregungsleitung zukommen. Als wesentliches Ergebnis aller dieser Untersuchungen ist zu vermerken, daß bisher niemals Synzytien nachgewiesen werden konnten. Daraus kann geschlossen werden, daß Synzytien wahrscheinlich überhaupt nicht existieren. Sogar der Synzytiotrophoblast der Plazenta habe eindeutige Zellgrenzen. Mit diesen Feststellungen dürfte zahlreichen Theorien der Boden entzogen sein.

Die **Pathologie der Zelle im elektronenmikroskopischen Bild** ruht nach Miller noch auf einer schmalen Basis. Enttäuschend sei, daß die Strukturänderungen an den Organellen der zur physiologischen oder pathologischen Reaktion gezwungenen Zelle monoton, an sich uncharakteristisch und mit wenigen Begriffen zu umschreiben seien. Für die Anwendung des Elektronenmikroskopes in der Pathologie zeichnen sich bis jetzt drei Arbeitsrichtungen ab: 1. die Schaffung einer allgemeinen submikroskopischen Pathologie der Zelle; 2. die genauere Analyse bestimmter, experimentell nachzuahmender Krankheitsbilder mit dem Ziel, Art und Ort krankhafter Abläufe und Ablagerungen jenseits des Auflösungsvermögens des Lichtmikroskops noch lokalisieren zu können und 3. die Beschäftigung mit den Geschwülsten. Der größte Erfolg wurde bisher auf dem Gebiet der Virustumoren erzielt. Als weitere zu erforschende Gebiete wären die Viruserkrankungen im allgemeinen zu nennen, ferner hämatologische Untersuchungen und Befunden an Organpunktaten, die für die menschliche Pathologie bereits zunehmend an Bedeutung gewinnen.

Aus der **allgemeinen Pathologie des Zytoplasmas** sind zunächst die Untersuchungen an den Mitochondrien zu nennen. Eingriffe der verschiedensten Art in die in bestimmten Mustern angeordneten Multienzymsysteme führen in der Regel zu einer monotonen Schwellung. Aus dem morphologischen Bild lassen sich jedoch bis jetzt keine Schlüsse auf den Angriffsort des Eingriffes ziehen. Die Veränderungen bei der Schwellung bestehen neben der Vergrößerung des Volumens u. a. in Verlust der Dichte der Matrix, Retraktion der Kristae, Zerfall der Innenmembranen in einzelne Bruchstücke, Verbreiterung der osmiophoben Schichten und dadurch resultierende unregelmäßige und kolbige Auftreibungen. Ferner wurde ein Verschwinden der osmiophilen Granula bei der Mitochondrienschwellung beobachtet. Als Endergebnis dieser Mitochondrientransformation entstehen leere, oder einen feinnetzigen Inhalt aufweisende, von einer Doppelmembran umgebene sackartige Gebilde. Bleibt die äußere Membran intakt, ist die Veränderung reversibel. Bei Schädigung der Außenmembranen verklumpen die Mitochondrien miteinander oder sie konfluieren unter Ruptur der umhüllenden Membran zu größeren blasigen Gebilden (sog. blasige Umwandlung der Mitochondrien). Das Ergastoplasma ist unter pathologischen Bedingungen einem großen Wechsel unterworfen. Es handelt sich um eine labile, dynamische Struktur. Die engen topischen Beziehungen mit der Zellmembran, der Kernoberfläche und den Mitochondrien bedingen vielfältige Einwirkungen, deren Einzelheiten bis heute noch nicht übersehbar sind. Die Abnahme der Basophilie der Leberzellen im Hunger soll einer Auflösung und Verringerung des Ergastoplasmas entsprechen. Besondere Veränderungen des endoplasmatischen Retikulums sind nach dem weiter oben Gesagten bei Wasserverschiebungen zu erwarten. Die Erweiterung der Zisternen des Ergastoplasmas bedingt die Vakuolenbildung (Oberling et Rouiller [13]). Es findet sich das Bild der irreversiblen, blasigen Entartung. Es entsteht experimentell bei der Phosphorvergiftung und bei Hypoxie, und es wird am Endothel der Glomeruluskapillaren bei der Masugi-Nephritis gefunden.

Die bisherigen **Beiträge zum Geschwulstproblem,** die durch die Elektronenmikroskopie gewonnen wurden, sind nach Bernhard (14) je nach dem Standpunkt des Beobachters als enttäuschend oder ermutigend empfunden worden. Auch mit dem Elektronenmikroskop war es bisher nicht möglich, eine einzelne Krebszelle zu erkennen, da es keine charakteristischen Zeichen der Malignität gibt. Selbst eine Trennung von Geschwulstzellen epithelialer und mesenchymaler Herkunft war nicht durchzuführen. Dagegen besteht die Möglichkeit, bei Untersuchung einer größeren Zahl von Zellen die Diagnose Krebszelle zu stellen, weil die Merkmale der Entdifferenzierung bis in den submikroskopischen Bereich zu verfolgen sind. Andererseits waren bei einem experimentellen Nierenkarzinom des Hamsters neben den Zeichen der Entdifferenzierung typische Zilien als Ausdruck einer Differenzierung im Primärtumor und seinen Metastasen gesehen worden. Im allgemeinen sind Abweichungen an Kern und Kernmembran gegenüber normalen Zellen nicht festgestellt worden. Manchmal wird der Nukleolus als hypertrophisch und dicht befunden. Schmale und tiefe Einbuchtungen des Zytoplasmas in den Kern, die sich bis zum Nukleolus erstrecken, wurden beim Mammakarzinom der Ratte und beim Ehrlich-Aszitestumor gesehen. Da diese Veränderungen nur in großen Kernen vorkommen, dürfte diese Erscheinung mit dem schnellen Kernwachstum in Zusammenhang stehen. Beim Karzinom ist die Zahl der Mitochondrien oft reduziert. Sie variieren auch in ihrer Größe stärker als in normalen Zellen. Es kommen auch Riesenmitochondrien mit normalem Feinbau vor. Noch nicht sichergestellt ist, ob die Mitochondrien in Krebszellen auch fehlen können.

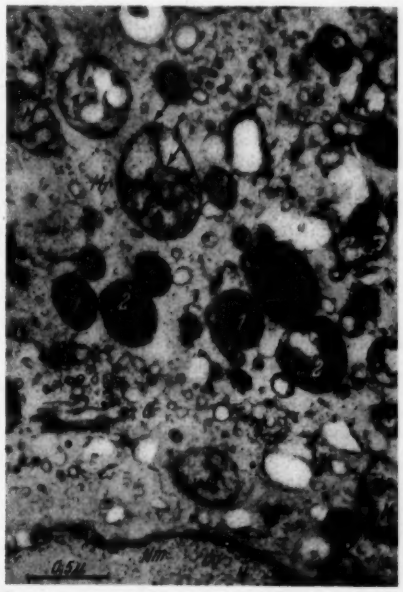


Abb. 4: Ausschnitt eines Alveolarmakrophagen der Rattenlunge 4 Std. n. intraperit. Inj. von Diamox. 1 = Grundkörper der Cytosomen. 2 = Verschiedene Stadien der degenerierenden Cytosomen mit Spalt- und Vakuolenbildungen. M = Mitochondrien. M_1 = Mitochondrium mit stark gewundenen, eingerollten Innenmembranen (→) G = GOLGI-Feld mit Bläschen und γ-Cytomembranen, N = Zellkern, Nm = primäre u. sekundäre Kernmembran. Arch.-Nr. 9754/57, elektronenmikr. 10 000:1, Abb. 48 000:1.

Die Mitochondrienveränderungen werden mit der durch *Warburg* festgestellten, unzureichenden Atmung und Gärung in Zusammenhang gebracht. Bis jetzt gibt es aber noch kein sicheres morphologisches Zeichen einer irreversiblen Atemschädigung. Vom Ergastoplasma ist bekannt, daß es im allgemeinen spärlich entwickelt ist. Seine Struktur wird aber als normal bezeichnet. Entdifferenzierung gibt sich in einem Verlust der Lamellen des Ergastoplasmas zu erkennen. Interessant ist schließlich die Feststellung Millers, daß die Zellen der chronischen Myelose und Lymphadenose in ihrer Feinstruktur normalen Myelozyten und Lymphozyten entsprechen, während bei den akuten Leukämien das Zytoplasma der Paramyeloblasten oder Lymphoblasten vorwiegend „leere" Mitochondrien erkennen läßt. Auch beim Plasmozytom besteht in der Ausbildung des Ergastoplasmas kein Unterschied gegenüber normalen Plasmazellen. Gerade die letztgenannten Beispiele zeigen, daß mit Hilfe des Elektromikroskops eine Bereicherung der Morphologie der Gewächse und ähnlicher Neubildungen zu erwarten sein wird.

Heribert Schulz (15) berichtete in seiner Arbeit: **„Die Pathologie der Mitochondrien im Alveolarepithel der Lunge"** über elektronenmikroskopisch festgestellte Veränderungen an den Mitochondrien im Alveolarepithel der Rattenlunge. Die Mitochondrien dienen den oxydativen Atmungsvorgängen und der Gewinnung und dem Transport der Energie. Diese Leistungen erfordern eine große Anzahl von Fermenten. Das Zusammenwirken der Enzymsysteme macht eine bestimmte räumliche Anordnung der Enzymmoleküle im Mitochondrienkörper notwendig. Die normale Ultrastruktur der Mitochondrien zeigte ein System von zahlreichen Membranen, die im Mitochondrienkörper geschichtet sind und die bestimmte Abstände innerhalb der osmiophilen und osmiophoben Membranschichten erkennen lassen. Bei Atmung von Gasgemischen mit verschiedenen O_2- und CO_2-Gehalt wurden eine Reihe von Modifikationen an den Mitochondrien festgestellt, die als Folge der unmittelbaren Einwirkung der Atem- und Blutgase gedeutet werden mußten. Anhand von ausgezeichneten Abbildungen wird gezeigt, daß die Membransysteme der Mitochondrien nach Kohlesäureatmung vorwiegend lamellenförmig umgebaut werden, während sie nach Atmung von reinem Sauerstoff eine vakuolige Transformation mit einem weitgehenden oder vollständigen Verlust ihrer Innenstruktur erkennen lassen. Im Unterdruckversuch bei akutem schwerem Sauerstoffmangel wird eine Schwellung der Mitochondrien beobachtet. Die geschwollenen Mitochondrien haben intakte Außenmembranen, die Matrix ist aufgehellt und die Oberfläche der Innenmembranen erscheint reduziert. Der gleiche Autor (16) hat in einer weiteren Arbeit: **„Die submikroskopische Pathologie der Zytosomen in den Alveolarmakrophagen der Lunge"** die Zytosomen eingehend beschrieben. Im Zytoplasma der Alveolarmakrophagen kommen außer Mitochondrien, Golgi-Apparat und Ergastoplasmamembranen eine auffallend große Anzahl von Zytosomen mit verschiedener Größe und von verschiedener Struktur vor. Die Zytosomen lassen sich mit lichtoptischen Methoden nicht oder nur ungenau nachweisen. Submikroskopisch bilden sie das Hauptmerkmal der Alveolarmakrophagen. Bei verschiedenen krankhaften Prozessen zeigen die Zytosomen Abweichungen in ihrer Gestalt, die es ermöglichen, Schlüsse über intrazelluläre Vorgänge der Speicherung und Verdauung zu ziehen. Die Grundform der Zytosomen bilden 0,3—0,5 μ große Körperchen mit einem homogenen Inhalt und einer deutlichen Außenmembran. Hierbei dürfte es sich um die Ausgangsgebilde handeln, von denen aus die Zytosomen mit Speichersubstanzen als auch Degenerationsformen sich entwickeln. Die degenerierenden Zytosomen zeigen im Innern stark osmiophole Substanzen. Sie erscheinen bei überstürzter Mitochondrienbildung. Die Entwicklungsformen der Zytosomen zeigen innerhalb der Zytosomenhülle dichtstehende, parallel zueinander angeordnete, leicht gewellte Membranen, die konzentrisch um eine osmiophile verdichtete Substanz liegen. Die Zytosomen mit Speichersubstanzen enthalten teils Körnchen mit einer auffallend randständigen Lagerung, teils unregelmäßig gestaltete Vakuolen mit elektronenoptisch hellem, opakem Inhalt. Es handelt sich um Speicherung von Eiweiß, Blutpigmenten und Staub. Die gespeicherten Substanzen sind an die Eiweißhülle der Zytosomen gebunden. Man findet diese Formen der Zytosomen in den Alveolarmakrophagen der chronischen Stauungslunge bei Mitralstenose, bei der Silikose (Aufnahme und Speicherung der Siliziumpartikel) und bei der Pneumonie, wo sie in den großen Exsudatzellen vorwiegend der Eiweißverdauung dienen. Dagegen haben die Fetttropfen keine Beziehung zu den Zytosomen.

Zu dem in der Pathologie sehr umstrittenen, vielleicht auch noch ungelösten und daher noch im Fluß befindlichen Problem der Präkanzerosen hat A. v. Albertini (17, 18) zwei Abhandlungen **„Studien zur Karzinogenese I"** und **„Studien zur Karzinogenese II"** mit dem Untertitel „Experimentelles Hautkarzinom mit Methylcholanthren" vorgelegt. Der Begriff „Präkanzerose" stammt aus der Dermatologie, er stützt sich also auf die klinische Beobachtung. Es gibt Hautaffektionen, die mit einer bestimmten Regelmäßigkeit in Krebs „übergehen". Die klassischen Präkanzerosen sind die Pagetsche Krankheit und die Bowensche Krankheit. Beide Krankheitsprozesse haben Ähnlichkeit mit bestimmten Dermatosen. Der „Paget" gleicht einem Ekzem des Warzenhofes, die Bowensche Krankheit ähnelt einer Psoriasis, einem Lichen simplex oder einem Lupus erythematodes. Die Einwände der Krebsforscher, die bereits bei diesen klassischen Krankheitsbildern gegen die Bezeichnung „Präkanzerose" gemacht worden sind, sind berechtigt, weil durch eine derartige Interpretation der Zustand einfach als obligates „Vorstadium" des Krebses aufgefaßt wird. Andererseits war aber die Hoffnung nicht unberechtigt, durch die histologische Erfassung solcher Vorstadien der Karzinogenese näher zu kommen. Aber das Ziel, morphologische Zeichen der Krebszelle resp. der Malignität zu finden, ist nicht erreicht worden. Es hat daher nicht an Stimmen gefehlt, die dafür eintraten, den Begriff „Präkanzerose" überhaupt fallenzulassen. Dies um so mehr, als der Begriff „Präkanzerose" immer weiter gefaßt wurde, nicht nur in der Dermatologie (Teer-, Arsen- und Röntgenhaut, senile Hyperkeratosehaut, Lichtatrophie, Xeroderma pigmentosum, Kraurosis vulvae, Leukoplakien, Melanose usw.), sondern auch in der Gynäkologie (sog. Oberflächenkarzinom der Portio) und in der Chirurgie (Darmpolypen, gewisse Magenveränderungen, Mastopathia cystica Reclus). Nach der heutigen Terminologie müßte man unter dem pathologischen Zustand der präkanzerösen Gewebe die zytologisch voll ausgebildete Determinationsphase verstehen, bei der die Realisation des Krebses noch nicht erfolgt ist. Nach v. Albertini haben der Morbus Paget und Bowen bereits echten krebsigen Charakter. Nur in quantitativer Hinsicht sei die Realisation zum echten Krebs noch nicht erfolgt. Die Ursache der Verhinderung der Realisation bei der Bowenschen Erkrankung und dem Morbus Paget ist eine histologisch wohl charakterisierte Erkrankung der Geschwulstzellen. Es handelt sich um zwei sich entgegenwirkende Zellveränderungen, nämlich einmal der Dyskeratose von *Darier*, d. h. eine Störung der Differenzierung mit Parakeratose (Verhornung isolierter Zellen im Stratum germinativum), zum anderen einer deutlich erkennbaren, vermehrten Zellneubildung im Stratum germinativum. Nur bei oberflächlicher Betrachtung besteht Verdacht auf eine wild wuchernde Neubildung. Die genauere Untersuchung lehrt, daß sowohl die Kernabweichungen, als auch die atypischen Mitosen regressiver Natur sind. Charakteristisch sind verklumpte Kerne (sog. clumping cells), vielkernige Riesenzellen mit monströsen Kernen und schließlich sog. Mantelzellen („corps ronds"), die mit einer Membran, wahrscheinlich Keratin, umgeben sind. Diese atypische Proliferation mit „Zytokeratose" des Zytoplasmas und den dadurch bedingten letalen Mitosen verhindern die Tumorrealisation beim Morbus Paget und Bowen. Es ist ungeheuer lehrreich, gerade diese rückschrittlichen Zell- und Kernveränderungen an den genannten Beispielen zu demonstrieren, wie dies v. Albertini getan hat. Sie zeigen, daß Polymorphie und Anaplasie nicht immer ein Maßstab für Malignität sein müssen. Ferner haben die vorliegenden Untersuchungen gezeigt, daß die besprochenen Krankheitsbilder nicht geeignet sind, die kritischen Epithelveränderungen beim Umschlag in die maligne Wachstumsphase erkennen zu lassen. Aus diesem Grunde hat v. Albertini (18) in einer zweiten Studie zum Experiment gegriffen und am experimentellen Hautkarzinom mit Methylcholanthren seine Untersuchungen fortgesetzt. Er hat licht- und elektronenoptisch die Vorgänge der Übergänge der Pachydermie (Hyperkeratose), resp. des Papilloms in das Karzinom studiert. Hierbei zeigt sich, daß sich die Zellverbände im Stratum germinativum auflockern, die Interzellularspalten sich verbreitern, und die Kerne deutlich größer und in ihrer Form unregelmäßig werden. Schließlich finden sich völlig aufgelockerte Netze von atypischen Zellen, die durch stark ausgezogene Interzellularbrücken miteinander verbunden sind. Dieser von v. Albertini „Retikulierung" genannte Vorgang, der sich am proliferierten Epithel abspielt, wird von ihm als die gesuchte Phase bezeichnet, die die Umwandlung der hyperplastisch-hypertrophischen Zelle in die Geschwulstzelle bedeutet. v. Albertini bezeichnet die neue Zelltype als „Neozyt". Die Umwandlung der Neozyten wird als ein kontinuierlicher Vorgang betrachtet, indem die kleinen Neozyten eine zunehmende Entdifferenzierung erkennen lassen und schließlich die Form einer Spindelzelle mit Zytoplasmaverlust und zunehmender Kernpolymorphie annehmen. Der Neozyt ist demnach die irreversibel veränderte, determinierte Zelle, aus der die definitive Geschwulstzelle hervorgeht. Retikulierung bedeutet Umwandlung in die maligne Wachstumsphase. Diese Gewebsveränderungen wurden vom Verfasser auch in der menschlichen Pathologie z. B. am Portiokarzinom beobachtet. Dazu ist nun zu sagen, daß derartige histologische Bilder einer scheinbaren Auflockerung der Gewebsverbände mit zunehmender Entdifferenzierung der Zellen resp. Kerne dem Erfahrenen sehr

wohl geläufig sind. Trotzdem ist es das Verdienst von v. Albertini, die Aufmerksamkeit auf diese „beginnenden krebsigen Umwandlungen" gelenkt und vor allem auch eine entsprechende Deutung ihrer Entstehung geliefert zu haben. Weitere elektronenoptische Untersuchungen werden zeigen, ob die morphologische Krebsdiagnose zu einem früheren Zeitpunkt als bisher möglich sein wird.

Von sehr großer praktischer Bedeutung ist auch die Frühdiagnose der Lymphogranulomatose. Karl Lennert (19) hat in seiner soeben erschienenen Arbeit: **„Die Frühveränderungen der Lymphogranulomatose"** die unspezifischen Vorstadien seiner Lymphogranulomfälle der Jahre 1950—1956 zu ermitteln versucht. Unter insgesamt 180 Lymphogranulomfällen fanden sich 14 Lymphknoten, aus denen die sichere Lymphogranulomdiagnose nicht gestellt werden konnte. Unter diesen waren 5 stark verdächtig, 1 mäßig verdächtig, 3 gering verdächtig und 5 nicht verdächtig auf Lymphogranulomatose. Es werden echte Initialbilder von Pseudoinitialbildern unterschieden. Echte Initialbilder sind in erster Linie die Retikulozytose und die Epitheloidzellproliferation. Es ist bekannt, daß die spezifischen Lymphogranulomzellen, das sind die Hodgkinzellen (= einkernige Riesenzellen) und die Sternbergschen Riesenzellen (= mehrkernige Riesenzellen) aus dem Retikulum der Lymphknoten resp. entsprechender Organe und Gewebe abzuleiten sind. Die Mutterzellen sind präexistente oder neugebildete Retikulumzellen. Die Retikulozytose ähnelt dem Paragranulom (s. später). Die von den spezifisch umgestalteten Retikulumzellen durchsetzte lymphatische Pulpa sieht wie durchlöchert aus. Bei Umwandlung neugebildeter Retikulumzellen kann eine Retikulozytose entstehen, bei der der Nachweis spezifischer Lymphogranulomzellen auf große Schwierigkeiten stößt. Wichtig ist, daß die Retikulozytose der Lymphogranulomatose an bestimmten Prädilektionsstellen gefunden wird: in der Pulpa, perivaskulär, selten im Sinus, dagegen nicht in Sekundärknötchen. Wenn sich die indifferenten Retikulumzellen nicht in Hodgkin- oder Sternbergzellen umwandeln, sondern in Epitheloidzellen, dann entsteht die Epitheloidzellproliferation als zweite Frühveränderung der Lymphogranulomatose. Es handelt sich um kleine Epitheloidzellherde in lymphatischem Restgewebe. Diese Frühform kam in 20% klassischer Lymphogranulomfälle und in 71% sogenannter Paragranulomfälle zur Beobachtung. In beiden Frühstadien kann es zur Zerstörung der Lymphknotenstruktur kommen. Die Beteiligung von Plasmazellen und eosinophilen Leukozyten spricht zugunsten einer Lymphogranulomatose. Dagegen sind der Sinuskatarrh und die follikuläre lymphatische Hyperplasie unverdächtig auf Lymphogranulomatose. Aus ihnen konnte nie die Entwicklung spezifischen Gewebes beobachtet werden. Zu diesen Ergebnissen soll aber hinzugefügt werden, daß trotz Beachtung der vorgebrachten Kriterien die Frühdiagnose der Lymphogranulomatose fast unmöglich sein kann. Aus eigener Erfahrung sei außerdem hervorgehoben, daß auch bei diffuser oder herdförmiger eosinophilzelliger Durchsetzung der Lymphknoten ohne Retikulumzellwucherung an eine beginnende Lymphogranulomatose gedacht werden muß. Eine weitere hierhergehörige Arbeit stammt von E. Kellner (20) und ist betitelt: **„Beziehungen zwischen Morbus Hodgkin und Sarkom."** W. Hueck (21) hat darüber im Jahre 1936 folgende Sätze geprägt: „Die morphologische Pathologie läßt die Lymphogranulomatose sowohl als entzündlichen Vorgang ebenso wie als Geschwulstbildung erklären. Welche dieser beiden Möglichkeiten richtig ist, kann nicht durch die Anatomie, sondern nur durch die Physiologie entschieden werden." Die vorgelegten Untersuchungen stützen sich auf 38 Fälle von Lymphogranulomatose, die im Zeitraum von 1946 bis 1951 im Pathologischen Institut der Universität München obduziert worden sind. Sie werden zunächst in zwei große Gruppen unterteilt, in granulomatöse Bilder (23 Fälle) und in sarkomatöse Bilder (9 Fälle). Erstere werden weiter unterteilt in miliare, diffuse Form (8 Fälle), nodöse Form (7 Fälle) und in miliare, nodöse Form (8 Fälle). Unter den sarkomatösen Bildern werden eine Zwischenform (6 Fälle) und das Hodgkin-Sarkom (3 Fälle) unterschieden. Die 23 Fälle zeigen das klassische, von *C. Sternberg* beschriebene granulomatöse Bild. Unterschiede bestehen aber noch insofern, als man sowohl histologisch als auch makroskopisch und klinisch die rasch verlaufende Form mit miliarer Aussaat in Leber und Milz und die chronisch verlaufende nodöse Form mit Beschränkung des Prozesses auf umschriebene Bezirke der Organe unterscheiden muß. Die sarkomatösen Bilder sind gekennzeichnet durch das Zurücktreten der Lymphozyten und eosinophilen Leukozyten und das zahlenmäßige Hervortreten der ein- und mehrkernigen Riesenzellen. Die Zwischenformen lassen noch Ansammlungen von eosinophilen Leukozyten an den zum Teil vernarbten Randbezirken erkennen. Wegen dieser fließenden Übergänge könne man den Morbus Hodgkin für ein primäres Sarkom halten. Andererseits sprechen die granulomatösen Bilder besonders der nodösen Form mit der Abkapselung der Herde, die teilweise jahrzehntelange Krankheitsdauer mit spontanen Remissionen für einen chronisch-entzündlichen Prozeß. Der Verfasser kommt zu dem Schluß, daß es sich offenbar aber um eine besondere Form der chronischen Entzündung handele, die von Anfang an dem Sarkom sehr nahe stehen soll und die deshalb in ein echtes Sarkom übergehen könne. Dieser Auffassung kann man sich mit Vorbehalten anschließen, zumal in der Tat histologische Bilder vorkommen, die diese Ansicht zu bestätigen scheinen. Es fragt sich nur, ob es zweckmäßig ist, das Lymphogranulom dem Sarkom zuzuordnen. Denn einerseits scheinen sich die drei verschiedenen Verlaufsformen von H. Jackson und F. Parker (22) durch die neuesten Erfahrungen zu bestätigen (1. Hodgkin-Paragranulom, 2. Hodgkin-Granulom, 3. Hodgkin-Sarkom), wonach es auch ein durchaus gutartig verlaufendes Granulom, das Paragranulom, gibt (Verlaufsdauer von mehr als 10—12 Jahren und bis 39 Jahren), und andererseits neuere Untersuchungen über das Lymphogranulom auch für eine Virusätiologie zu sprechen scheinen. Mit der Ätiologie der Lymphogranulomatose befaßt sich eine Arbeit von G. P. Wildner (23): **„Entwicklung und Stand der Erforschung der Lymphogranulomatose (Hodgkinsche Krankheit) in Klinik und Experiment** (eine kritische Übersicht)." Aus der außerordentlich großen Schrifttumsübersicht geht hervor, daß in der Frage der Ätiologie der Lymphogranulomatose im Laufe der Jahrzehnte allmählich eine Meinungsänderung eingetreten ist. Während noch vor 1—2 Jahrzehnten im deutschen Schrifttum die infektiöse Genese und damit die entzündliche Natur der Lymphogranulomatose vertreten wurde, mehren sich in den letzten Jahren die Anhänger, die das Lymphogranulom für eine echte bösartige Neubildung halten. Eine vermittelnde Einstellung zwischen diesen beiden extremen Auffassungen könnte der Nachweis erbringen, daß die Lymphogranulomatose eine Viruskrankheit ist. Als erster berichtete M. H. Gordon (24, 25, 26) im Jahre 1932 darüber, daß er im lymphogranulomatösen Gewebe ein spezifisches Agens gefunden habe. Intrazerebrale Injektionen von Suspensionen aus lymphogranulomatösen Lymphknoten führten bei Kaninchen und Meerschweinchen regelmäßig nach mehrtägiger Inkubationszeit zu einem sehr charakteristischen Krankheitsbild (Spasmen, Opisthotonus, Muskelrigidität, anfallsweise Krämpfe, später Paralyse mit Blasen- und Mastdarminkontinenz). Der Tod trat nach 10—30 Tagen ein. Pathologisch-anatomisch lag eine Meningoenzephalitis vor, die Ähnlichkeit mit der durch Herpes- oder Vakzinevirus verursachten Enzephalitis hatte. Gordon erzielte unter 87 untersuchten Fällen 75mal (89%) das geschilderte Krankheitsbild. Erkrankungen der lymphatischen Organe traten bei den Versuchstieren allerdings nicht auf. Kontrollimpfungen mit Material von Lymphknoten anderer Erkrankungen, wie Leukämie, Sarkom, Karzinom, Tuberkulose usw., verliefen negativ. Gordon war der Meinung, daß er kleine Gebilde, ähnlich den von *Paschen* als Erreger der Pocken beschriebenen Einschlußkörperchen, gefunden hatte, die er für Viren gehalten hatte. Viele Nachuntersucher bestätigten die Ergebnisse Gordons, während andere den positiven Test auch bei normalem Knochenmark oder mit weißen Blutkörperchen erzielten. Daraus wurde der Schluß gezogen, daß der bestimmende Faktor für die Auslösung des Phänomens die eosinophilen Leukozyten sein könnten. K. Wurm (27, 28) sowie P. Uhlenhuth u. K. Wurm (29), und P. Uhlenhuth, K. Wurm, G. Liebegott u. R. Gaupp jr. (30) fanden, daß der Gordon-Test nur dann positiv ausfiel, wenn in den entsprechenden histologischen Befunden eosinophile Leukozyten vorhanden waren. Diese Feststellungen wurden von J. R. Turner, H. Jackson jr. u. F. Parker (31) im Jahre 1938 bestätigt. Seit dieser Zeit war der Gordon-Test vergessen. Im Jahre 1944 teilte C. G. Grand (32) mit, daß er spezifische Einschlußkörperchen im Zytoplasma von Gewebekulturen aus lymphogranulomatösen Lymphknoten gefunden hatte. Er konnte weiter durch zellfreie Filtrate von Lymphogranulomgewebe die Einschlußkörperchenkrankheit auf die Gewebekultur aus normalen Lymphknoten übertragen. Schließlich konnte C. G. Grand (33) im Jahre 1950 zeigen, daß in gereinigten Suspensionen aus lymphogranulomatösem Lymphknotengewebe sich ein Agens befindet, das antigene Eigenschaften beim Kaninchen besitzt. Auch H. Lundbeck u. S. Löfgren (34) haben aus Lymphogranulomgewebe ein Agens in der Amnionhöhle von bebrüteten Hühnereiern gezüchtet, das Hühnerblutkörperchen agglutinierte. Die neuesten Forschungen zum Nachweis eines Virus im Lymphogranulomgewebe stammen von W. L. Bostick u. Hanna Lavelle (35). Bostick konnte 1948 mit zellfreien Filtraten aus lymphogranulomatösem Lymphknotenextrakt, die in fortdauernden Passagen in der Amnionflüssigkeit bebrüteter Hühnereier überimpft werden konnten, eine deutliche Erhöhung der Letalität der Hühnerembryonen feststellen. 1951 gelang ihm mit H. Lavelle der Nachweis, daß diese Amnionflüssigkeit, in der das vermutete virusartige Agens noch nach 10 und mehr Passagen enthalten war, eine Interferenz gegenüber dem in Hühnereiern kultivierten Lee-Influenza-Virus zeigte. (Unter der Interferenz wird die Hemmung der Aktivität eines Virus durch ein

anderes Virus verstanden.) Weitere sehr kritische Experimente zwangen die Forscher zu dem Schluß, daß das Agens, das sie in konstanter Regelmäßigkeit aus lymphogranulomatösem Gewebe züchten konnten, ein neuer Typ eines Virus sein müsse. H. Richter (36, 37) fand in elektronenoptischen Untersuchungen von Lymphknotenpunktaten Lymphogranulomkranker eine große Zahl kleiner kugeliger Gebilde von 40—130 mμ Durchmesser. Der gleiche Autor konnte bei der elektronenoptischen Untersuchung der Amnionflüssigkeit — entsprechend den Versuchen von Bostick und Lavelle — die gleichen kugeligen Partikel nachweisen, die er als Elementarkörperchen bezeichnete. Die Amnionflüssigkeit wurde schließlich intrazerebral und intravenös auf Kaninchen überimpft. Die Tiere machten darnach einen schwerkranken Eindruck. Nach ihrer Tötung zeigten sich histologisch retikuläre Hyperplasien in Lymphknoten und Milz. Allerdings nur in einem Falle fand sich eine sichere granulomatöse Umwandlung in einem Halslymphknoten: Epitheloidzellen, Fibroblasten, Plasmazellen, vereinzelte Eosinophile, zahlreiche Mitosen und mehrkernige Riesenzellen, die den Sternbergschen Zellen ähnelten. Vor allem fanden sich elektronenoptisch im Retikulum die als Elementarkörperchen bezeichneten Gebilde. Richter ist der Meinung, daß ihm die erstmalige Übertragung der Lymphogranulomatose vom Mensch auf das Tier gelungen sei. Weitere Forschungen müssen zeigen, ob die Folgerungen Richters von anderen Untersuchern bestätigt werden können. Die bisherigen Untersuchungsergebnisse lassen lediglich den Schluß zu, daß eine Reihe von Befunden auf eine Virusätiologie hinweist. Daß bei allen weiteren Forschungen über die Lymphogranulomatose auch dem Elektronenmikroskop eine sehr bedeutende Aufgabe zufallen wird, sei am Schluß noch einmal vermerkt.

Schrifttum: 1. Miller: Verh. dtsch. path. Ges., 42 (im Druck) (1958). — 2. Coslett, V. E.: Brit. J. appl. Physics, 7 (1956), S. 10; J. biophys. biochem. Cytol., 3 (1957), S. 815. — 3. Sitte, H.: Mikroskopie (Wien), 10 (1955), S. 365. — 4. Sjöstrand, F. S.: The Ultrastructure of Cells as Revealed by the Electron Microscope. Internat. Rev. Cytol. V. 5 (1956), S. 455, at New York, Akademie Press Inc. 1956. — 5. Haguenau, F. u. Bernhard, W.: Bull. Cancer, 42 (1955), S. 537; Arch. Anat. micr., 44 (1955), S. 27. — 6. Caspersson, T.: Cell Growth and Cell Function New York, W. W. Norton Comp. Inc. (1950). — I. Wellensiek, H. I.: Beitr. path. Anat., 118 (1957), S. 173. — 8. Palade, G. E.: J. exp. Med., 95 (1952), S. 285; Anat. Rec., 114 (1952), S. 427; J. Histochem. Cytochem., 1 (1953), S. 188. — 9. Sjöstrand, F. S.: J. appl. Physics, 24 (1953), S. 117; Nature, 171 (1953), S. 30. — 10. Lindberg, O. u. Ernster, L.: Chemistry and Physiology of Mitochondria and Microsomes. In Protoplasmatologie, Handbuch der Protoplasmaforschung, Bd. 3/4, Wien, Springer-Verlag (1954). — 11. Palade, G. E. u. Porter, K. R.: J. exp. Med., 100 (1954), S. 641. — 12. Ruska, H.: Z. Naturforsch., 9b (1954), S. 358; (and D. H. Moore u. J. Weinstock) J. biophys. biochem. Cytol., 3 (1957), S. 249. — 13. Oberling, Ch. u. Roniller, Ch.: Ann. anat. path., 1 (1956), S. 401. — 14. Bernhard, W.: Klin. Wschr., 35 (1957), S. 251. — 15. Schulz, Heribert, Beitr. path. Anat., 119 (1958), S. 45. — 16. Schulz, Heribert: Beitr. path. Anat., 119 (1958), S. 71. — 17. Albertini, A. v.: Schweiz. Z. Path. Bakt., 21 (1958), S. 688. — 18. Albertini, A. v.: Schweiz. Z. Path. Bakt., 21 (1958), S. 773. — 19. Lennert, Karl: Frankfurt. Z. Path., 69 (1958), S. 103. — 20. Kellner, E.: Arch. Geschwulstforsch., 12 (1958), S. 179. — 21. Hueck, W.: Klin. Wschr. (1936), S. 1337. — 22. Jackson, H. u. Parker, F.: Hodgkin's disease and allied disorders: Oxford university press (New York, 1947). — 23. Wildner, G. P.: Arch. Geschwulstforsch., 13 (1958), S. 1. — 24. Gordon, M. H., Gow, A. E., Lewitt, W. M. u. Weber, F. P.: Proc. Roy. Soc. Med., 27, S. 1034. — 25. Gordon, M. H.: Brit. Med. J., 1 (1932), S. 641. — 26. Gordon, M. H.: Brit. Med. J., 1 (1934), S. 635. — 27. Wurm, K.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 49 (1937), S. 228. — 28. Wurm, K.: Dtsch. Arch. Klin. Med., 181 (1937), S. 90. — 29. Uhlenhuth, P. u. Wurm, K.: Dtsch. med. Wschr., 66 (1940), S. 785. — 30. Uhlenhuth, P., Wurm, K., Liebegott, G. u. Gaupp, jr., R.: Z. exp. Med., 105 (1939), S. 205. — 31. Turner, J. C., Jackson jr., H. u. Parker jr., F.: Amer. J. Med. Sc., 195 (1938), S. 27. — 32. Grand, C. G.: Proc. Soc. Biol. Med., 56 (1944), S. 229. — 33. Grand, C. G.: Cancer Res., 10 (1950), S. 530. — 34. Lundbeck, H. u. Löfgren, S.: Acta Med. Scand. (Stockholm), 138 (1950), S. 460. — 35. Bostick, W. L. u. Lavelle, Hanna: Cancer Res., 11 (1951), S. 505 u. 15 (1955), S. 650. — 36. Richter, H.: Dtsch. med. Wschr., 4 (1953), S. 145. — 37. Richter, H.: Klin. Wschr., (1952), 33/34.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. W. Gloggengiesser, München 15, Thalkirchner Str. 36.

Arbeitsmedizin

von F. KOELSCH

Lärm: Über den **Lärm und seine Bedeutung für Gesundheit und Wohlbefinden** schrieb D. Högger im Bull. eidg. Gesundh.-Amt (1958), Nr. 7, eine instruktive zusammenfassende Darstellung (22 S. mit reichlicher Literatur). Er stellte vier Gesichtspunkte in den Vordergrund: Belästigung, Gehörschädigung, Ruhestörung, Störung bei geistiger Arbeit. Nach dieser Formel sind auch die Bekämpfungsvorschläge gruppiert. Verf. behandelt sein Thema recht instruktiv und macht praktisch-brauchbare Vorschläge. — Über **Lärmschäden des Ohres durch den Großstadt-Verkehr** schrieb O. Novotny in Mschr. Ohrenheilk. (1957), S. 348. An einer der verkehrsreichsten Kreuzungsstelle von Wien betrugen die Lärmwerte zwischen 80 und 95 phon. Diesem Lärm waren 100 Polizisten pro Woche 30 bis 33 Stunden lang ausgesetzt. 64 derselben konnten eingehend untersucht werden. Sie zeigten Hörsenken bei 2048 bis 4096 Hertz, ferner ein Absinken der Empfindung für höchste und tiefste Töne. Das Hörvermögen war im Verhältnis zum Alter reduziert und nahm mit zunehmendem Alter unverhältnismäßig rasch ab. Als Vorbeugungsmaßnahmen wurden empfohlen: Schalldämpfer, besonders an Motorrädern und Dieselfahrzeugen, mechanische Verkehrsregelung (Lichtsignale), Schutzkabinen. — Zwei neue Aufsätze erörtern die **psychischen bzw. vegetativ-nervösen Lärmschäden.** G. Lehmann (Int. J. prophyl. Med. [1958], S. 193), machte nachstehende Ausführungen: Bekanntlich werden durch laute Geräusche vegetative Reflexe ausgelöst. Als typische Reaktion erwies sich die Kontraktion von präkapillaren Gefäßen, welche zu einem Kreislaufwiderstand führt, der leicht meßbar ist. Eine solche Reaktion ergab sich oberhalb einer Lautstärke von 65 Phon fast bei allen Menschen; sie nahm mit steigender Lautstärke zu. Dabei gibt es keine Gewöhnung. Es handelt sich dabei nicht um eine Schreckreaktion, sondern um einen mit An- und Abschwellen des Lärms einhergehenden Dauerzustand. Die Reaktion bedeutet eine Umstellung auf einen erhöhten Sympathikustonus und damit eine Vorbelastung des Organismus bei körperlicher und geistiger Arbeit. Dies gilt auch für den Lärm, der nicht als lästig empfunden wird. Jedenfalls müßte also der Lärmpegel unter 65 Phon gehalten werden. 8 Abb. demonstrieren die Kurven der Kreislaufreaktionen bei diesen Untersuchungen. — A. Mergen befaßte sich in den Mitt. Dtsch. Arbeitsring Lärmbekämpf. (1958), 5, S. 4, mit den **Psychischen Schäden durch akustische Überlastung** im ähnlichen Sinne. — An gleicher Stelle behandelte I. Wiedefe **die Lärmbekämpfung in Buchungsmaschinenräumen** bei der Bundesbahn (H. 2, S. 3). — Schließlich sei auf das **Handbuch der Lärmbekämpfung (Handbook of noise control)** von C. M. Harris und 46 Mitarbeitern verwiesen. Verlag McGraw-Hill, book-comp. New York und London 1957 (1050 S., etwa 77 DM). — Betr. Betriebsüberwachung und Begutachtung sind zu nennen: I. Berendes: **Anleitung zur Funktionsprüfung des Ohres** (Wiss. Verlag Stuttgart (1957), 102 S., DM 14,50). — W. Küstner: **Richtlinien bzw. Voraussetzungen für die Begutachtung von Lärmschwerhörigen.** Dtsch. Gesundh. Wes. (1958), 49 und 50.

Klimatische Einwirkungen: Aus dem Hygiene-Institut des Bergbaus in Hasselt liegt als Mitteilung der Montan-Union eine Untersuchung von Leyh vor **über das Training der Rettungsmänner** bei 2stündigen Arbeitsleistungen in Temperaturen trocken 43,2° C bzw. feucht 30,6° C bei relativer Feuchtigkeit von 38,3—42,7%. Gemessen wurden dabei die Herzaktion, die Atemfrequenz, der Flüssigkeitverlust in Schweiß und Harn. Es ergab sich, daß die Adaptation für 6 Wochen durchaus erhalten blieb und erst nach diesem Intervall eine neue Anpassung erforderlich wurde. Die aus dem Draeger-Rettungsgerät eingeatmete Luft hatte eine Temperatur von 42—43° C, in einem Falle bis 47,3° C. Die Rektaltemperatur war erhöht, die Hauttemperatur nach Körperstelle verschieden, wesentlich beeinflußt durch die Schweißbildung.

Luftdruck: Betr. **Caissonkrankheit** fand ich 2 neue Veröffentlichungen vor: G. I. Kooperstein u. B. I. Schuman berichteten im Industr. Med. Surg. (1957), S. 492 über 44 Fälle von acuter Dekompressionskrankheit. Es handelte sich um den Bau des Lincoln-Tunnels unter dem Hudson im Schildvortrieb. Beachtlich ist, daß gleich eine Arztstation mit Rettungsschleuse eingerichtet wurde, in welcher abwechselnd 4 Ärzte mit Hilfspersonal Dienst taten. Auf insgesamt 138 034 Dekompressionen entfielen nur 44 leichte Erkrankungen (bends) = 0,32%, davon über die Hälfte an den unteren Extremitäten. Der größte Überdruck lag bei rund 2,5 Atü. — Über eine Aseptische Knochennekrose bei der Caissonkrankheit schrieb A. B. Young im Brit. J. industr. Med. (1958), S. 270. Im vorliegenden Falle war ein Schenkelhals betroffen. Die letzte Ursache ist eine Embolie, wobei durch den bei der Dekompensation freiwerdenden Stickstoff die Agglutination der Erythrozyten erhöht und somit die Thrombenbildung begünstigt wird. Befallen werden meist die langen Röhrenknochen, auch die Beckenknochen.

Staubschäden: Um die vielfach bestehenden mangelhaften Kenntnisse auf dem Gebiete der Arbeitsmedizin aufzubessern, hat die Hohe Behörde der Montan-Union eine Reihe von Sachverständigen mit Forschungsaufgaben beauftragt, zunächst hauptsächlich über die **Staublungenerkrankungen.** Mir liegen 30 derartige Arbeiten vor, die 1957/58 von französischen, italienischen, deutschen Fachleuten verfaßt worden waren und sich mit Grundlagenforschungen über Physiologie, Pathologie und Klinik der Staublungen sowie mit Staubmessung im Bergbau befassen. Auf die Einzelheiten der vielseitigen Veröffentlichungen kann hier leider nicht eingegangen werden. — **Über die klinisch-diagnostische und wissenschaftliche Bedeutung der Lungenpunktion** berichtete H. Gattner bei den Verhand. Dtsch. Ges. Innere Med. 1957. Er bezeichnete die Lungenpunktion als keineswegs gefährlich, wenn sie auch keine Routinemethode ist. Sie hat sich besonders bei der Diagnose der Silikose bestens bewährt; auch eine qualitative und quantitative Bestimmung des Lungenstaubes wird dadurch ermöglicht. Insbesondere könnte damit auch die Wirksamkeit silikosehemmender Heilmittel kontrolliert werden. — Vgl. dazu auch das Ref. des Autors beim 12. Intern. Kongr. f. Arbeitsmedizin in Helsinki 1957, Kongreß-Bericht

Bd. III, S. 334: **Die Differenzierung des Lungenstaubes am Lebenden.** — In diesem Zusammenhange müssen auch die Untersuchungen von L. Norviit und W. Di Biasi genannt werden: **Bioptische Lymphknotenuntersuchungen nach Daniels bei Silikose,** veröffentlicht im Arch. Gewerbepath. (1958), S. 503. Im Jahre 1949 hatte Daniels empfohlen, die Untersuchung der supraklavikularen Lymphknoten zur Diagnostik von Lungenerkrankungen heranzuziehen. Im Rahmen dieser Methodik hatten die Verff. die operativ entfernten Lymphknoten von 21 Erzgrubenarbeitern eingehend untersucht und in 14 Fällen damit die Diagnose Silikose oder Silikotuberkulose gesichert. Verff. kamen zur Auffassung, daß diese Untersuchung nach Daniels bei Silikose manchen unklaren Fall zu klären vermag — zumal da dieselbe relativ einfach und gefahrlos ist. — Über **Silikosen nach unterschwelliger Staubexposition** berichtete G. Sepke im Tuberkulosearzt (1958), S. 638. Er beschrieb 2 derartiger Fälle (mit Abb.) je bei einem Ziegelei- und Bauhilfsarbeiter und bei einem Mann, der etwa ½ Jahr im Bergbau und 3 Monate als Schleifer gearbeitet hatte. Bei beiden jetzt im 50. Jahrzehnt stehenden Männern lag die Exposition schon einige Jahrzehnte zurück. — **Tierexperimentelle Untersuchungen über das Reinigungsvermögen der Lunge** hatte W. Klosterkötter vorgenommen. Vgl. Arch. Hyg. (1957), S. 258. Verf. erörterte zunächst die verschiedenen Resorptionswege der inhalierten Stäube durch Phagozytose oder durch Lösung. Dabei spielt die Gestalt der Alveolarepithelien eine Rolle, die funktionell veränderlich ist — bei Adrenalineinwirkung kugelig — bei Atropin flach ausgebreitet. Eine gesteigerte Ventilation der Lungen fördert den Abtransport des Staubes. — Vgl. dazu auch Friedberg: **Die quantitative Bestimmung der Elimination von inhaliertem Staub in der Lunge,** Klin. Wschr. (1958), S. 928. Verf. bestäubte Ratten mit Graphit und Sandsteinstaub und fertigte dabei durchsichtige Lungenpräparate an. Bei Graphit erfolgte eine gleichmäßige Aufnahme und schnelle Ausscheidung. Bei Quarz waren besonders die oberen Lungenpartien befallen, aber schon nach 1 Monat waren ⅔ des Staubes verschwunden, nach 3 Monaten kaum noch 10% vorhanden. Maßgebend ist zunächst die Massigkeit der Bestäubung: Bei geringer Staubinhalation waren nach 1 Monat immer ⅔ des Staubes eliminiert, aber bei hochgradiger Bestäubung trat eine deutliche Herabsetzung der Eliminationsfähigkeit ein. — G. Venturello studierte **die physikalisch-chemischen Vorgänge bei der Entwicklung der Silikose.** Med. d. Lavoro (1957), S. 669. Da man an Quarzteilchen aus silikotischen Lungen keine Oberflächenveränderungen findet, scheint die Löslichkeit keine wesentliche Rolle zu spielen. Vermutlich ist maßgebend die Veränderung der Kristallstruktur an der Oberfläche, die durch die mechanische Verarbeitung erfolgt. Durch die Spaltung der Quarztetraeder entstehen an den Bruchflächen orientierte Dizole, die durch elektrostatische Anziehung und chemische Bindung über Wasserstoffbrücken. Eiweißfragmente anlagern und dabei denaturieren. — Im Zusammenhang damit können 2 Arbeiten aus dem Arch. Gewerbepath. (1958), 16, S. 526 u. 592 genannt werden: V. Kobrle u. M. Chvapil: **Veränderungen von Kollageneiweißstoffen bei der experimentellen Silikose** — und von I. Grümberg: **Ist die Silikose eine Kollagenkrankheit?** — Die erstgenannten Autoren studierten zunächst die verschiedenen Kollagenformen und stellten fest (an Ratten), daß im Alter die löslichen Formen von 50% etwa auf 20% des Gesamt-Hydroxyprolins abnehmen, während sowohl im Alter als auch bei Lungenverstaubung die Skleroproteine deutlich zunehmen und die Fibrose begründen. — Grümberg weist darauf hin, daß die Silikose eine Allgemeinerkrankung ist, die sich allerdings am Wirkungsort des Quarzstaubes besonders geltend macht. Im Lungengewebe kommt es zu einer unspezifischen Entzündung erst mit einer exsudativen, dann mit einer proliferativen Phase, mit fortschreitendem Verlauf. Durch den Kristallaufbau des Quarzes werden die Eiweißkörper des Serums und der Gewebe wesentlich geändert, es werden Muko- und Lipoproteine ausgefällt, wodurch Gewebsveränderungen i. S. einer Kollagenkrankheit oder Amyloidose auftreten. Damit wird auch das sogen. *Caplan*-Syndrom (die Silikoarthritis) erklärt. — Vgl. dazu auch E. Clerici u. B. Gernis: **Chemisch-biologische Studien über das Silikose-Hyalin-Gewebe;** Med. Lavoro (1957), S. 449. — Interessant erscheint hierzu auch die von G. Flügge (Glückauf [1958], S. 185) vertretene Vermutung, daß **die Silikose ein Kombinationsschaden** sei, und zwar begünstigt im Bergbau durch radioaktives Nebengestein (Muskovitglimmer). Verf. wies darauf hin, daß in Gruben mit höherer Strahlungsintensität, z. B. im Ruhrgebiet, die Silikose gehäuft auftritt — während in einer indischen Goldmine trotz hohem Kieselsäuregehalt, aber bei fehlendem Strahlenkatalysator, die Silikose bedeutungslos ist. — Auf Veranlassung der Berufsgenossenschaft der Keramischen Industrie untersuchte H. Otto **die Beziehungen der Lungenstaubmenge zum anatomischen Schweregrad der Silikose bei Porzellanarbeitern.** Schrift der Berufsgenossenschaft, H. 3 (1958), Verf. zitierte einleitend die bisher vorliegenden Analysen und erläuterte eingehend die Methodik der Staubbestimmung im Lungengewebe. Er fand unverkennbaren Staub pro 100 g Trockensubstanz bei Staublunge ohne Krankheitswert bis 0,5% — bei geringgradiger Silikose bis 0,9%, bei mittelgradiger S. bis 1,2% — bei schwerer S. bis über 1,3% (in einem Fall 9,6%). Die biologische Reaktion auf eine frühere Staubablagerung hinkt oft lange Zeit nach; bei jüngeren Arbeitern oder bei späterer Aufnahme der Staubarbeit kann also beim Tod aus anderer Ursache eine größere Staubmenge gefunden werden, als es dem biologischen Schweregrad entspricht. Daher sind Alter und Latenzzeit zu berücksichtigen. Der Staubgehalt allein begründet nicht die Diagnose „Silikose", sondern die biologische Reaktion auf den deponierten Staub. Diese Reaktion ist aber nicht konstitutionell abhängig. Die in der Praxis oft vorkommenden Unterschiede der Krankheitsbereitschaft bei gleicher Exposition beruhen auf der verschiedenen Staubaufnahme bzw. Speicherung in der Lunge, also auf der Beschaffenheit der oberen Luftwege von Mund und Nase bis zum Alveolarepithel. Die Schwere der Porzellinersilikose ist abhängig von der in der Lunge deponierten Staubmenge; nach dieser läßt sich die geringgradige S. von der schweren S. abgrenzen. Dagegen ist diagnostisch allein die Qualität des in der Lunge abgelagerten Staubes, auch der Nachweis einzelner Quarzpartikelchen kaum zu verwerten. Die vorgenannten Beziehungen gelten aber nur einheitlich für eine bestimmte Berufsgruppe (hier Porzelliner). Die angewandte Methode der Formamidhydrolyse der Lungenpräparate erwies sich als brauchbar. — Zur Klinik der Staublungenkrankheit im Bergbau ist eine umfangreiche Untersuchung über **die Bronchitis der Bergleute** von M. Carstens u. 4 Mitarb. zu nennen, abgedruckt im Arch. Gewerbepath. (1958), S. 511. Verff. fanden (unter 1000 Ruhrbergleuten der Altersgruppen 16—71 Jahre) 254 mit Bronchitis und Emphysem, bes. in den höheren Altersgruppen, bei 638 Bergleuten bestand eine trockene Bronchitis. Da die Bergleute bei der Einstellungs-Untersuchung als gesund befunden worden waren, ist diese vorzeitige Belastung mit Bronchitis und Emphysem auffällig, die hier etwa 10 Jahre früher auftritt als bei der Zivilbevölkerung. Dabei scheint das 10. Berufsjahr eine Umschlagsgrenze zu sein. Diese Veränderungen treten also ohne ernstere silikotische Veränderungen auf, und zwar als vegetativ-nervöse Alarmzeichen, als Zeichen eines frühen und wesentlichen Abbaus der Lungenreserven. Demnach besteht im Bergbau neben der Silikose noch ein 2. wichtiges arbeitsmedizinisches Problem. — Über die Komplikation **Lungentuberkulose bei 150 Fällen von Silikose** berichtete L. Amsler in Rev. Tuberc. Paris (1957), S. 612. Verf. kam zu den nachstehenden Ergebnissen: Die Tuberkulose tritt meist erst spät in Erscheinung, und zwar häufiger bei schwieliger Silikose als bei nodulärer. Die Erscheinungsformen der Tbk sind dabei sehr verschieden; Kavernen können auftreten, oft kann sich aber die Diagnose nur auf den Bazillen-Nachweis stützen. Der Begutachtung erwachsen dabei oft mancherlei Schwierigkeiten; im Todesfalle ist immer eine Obduktion vorzunehmen. — Betr. **Sauerstoff-Behandlung bei Silikotikern** siehe O. Zorn im „Kompaß" (1958), S. 66. — Mehrfach wird neuerdings über **Lungenschäden durch die sogen. Hartmetalle** gesprochen. Es handelt sich dabei um Mischstäube verschiedener Metalle bzw. Metallkarbide, die in Feinpulverform gemischt und zusammengesintert werden. In Betracht kommen hauptsächlich Kobalt, Titankarbid, Wolframkarbid, auch Nickel, Chrom, Vanadium, Molybdän, auch kleinste Beimengungen von Niob oder Tantal. Im allgemeinen handelt es sich wohl um inerte Mischstäube, die zunächst nur mechanisch wirken und röntgenologisch als „Staubsäcke" in Erscheinung treten, schließlich aber doch zu Reizerscheinungen führen, zu Reizhusten, Bronchitis, Kurzatmigkeit (Pneumonitis); schließlich kann ein Übergang in eine interstitielle Pneumonie erfolgen. Bei einigen der Legierungen wurden auch allergische Reaktionen (Urtikaria, Bronchialasthma), ferner toxische Magen-Darm-Störungen, auch fieberhafte Zustände beobachtet. Die Möglichkeit kankrogener Wirkungen wurde diskutiert. Inwieweit die katalytischen Eigenschaften der verschiedenen Metalle sich in physiologisch-chemischen Vorgängen auswirken, ist noch ungeklärt. Anscheinend bleibt aber der eingeatmete und abgelagerte Metall-Mischstaub viele Jahre lang inert im Lungengewebe liegen und erzeugt nur eine zarte, röntgenologisch kaum erfaßbare Reizfibrose. In schwereren Fällen findet man schließlich eine derbe Retikulation bis zur Bildung von granulären Konglomeraten, besonders in den mittleren und unteren Lungenfeldern. Natürlich gibt es erhebliche Differenzen, je nach individueller Reaktion bzw. Disposition, nach Konzentration und Dauer der Staubeinwirkung. Forssman fand in einem schwedischen Betrieb unter 1800 Arbeitern 11 Fälle von „Hartmetall-Lungen"; Fairhall unter 1537 Arbeitern 36 Fälle; Fredrick berichtete über 15 Fälle und 1 Obduktion: Lundgren u. Öhmann fanden unter ca. 200 Arbeitern 68 mit Beschwerden seitens der Luftwege mit 10 Fibrosen; bei 5 Sek-

tionsfällen bestand eine chronisch karnefizierende Pneumonie. Aus deutschen Betrieben liegen bisher nur vereinzelte Beobachtungen vor. In Schweden ist (seit 1950) die „Hartmetall-Lunge" als Berufskrankheit anerkannt. Letzte Literatur s. b. Perry K. M. A. in Lancet (1955), Nr. 6888; vgl. ferner K. D. Lundgren u. H. Öhmann in Virchow's Arch. path. Anat. (1954), S. 259; s. auch F. Koelsch in Zbl. Arbeitsmed. (1959), H. 2. Schließlich sei noch die bisher ungeklärte Frage der spezifischen Wirkung des Thomasschlacken-Staubes angeschnitten, zu welcher W. Reinl einen Beitrag geliefert hat: **Über die Erkrankungen durch Thomasschlacke, Vanadinschlacke und Vanadinverbindungen,** abgedruckt im „Staub" (1958), S. 143. Die echte Thomasmehl-Pneumonie ist in Deutschland selten geworden; vielmehr kommen heute akute und chronische Bronchitiden vor, die vermutlich durch Vanadin-Verbindungen verursacht sind. In den 14 Jahren 1943—1956 sind beim Verf. 138 Erkrankungen zur Meldung gekommen, darunter nur 24 Pneumonien mit 3 Todesfällen; bei 24 Personen waren Folgen meist in Form von Emphysembronchitis zurückgeblieben, die z. T. einer Vanadin-Schädigung gleichen, mit chronischer spastischer Bronchitis, Asthma u. a. In einer Vanadin-Fabrik fand Reinl 1950/53 bei 21 Arbeitern ähnliche Krankheitserscheinungen mit Zwang zum Arbeitsplatzwechsel. Die Anfälligkeit der Vanadin-Arbeiter für die Erkrankungen betrug nahezu 80% gegen 40% bei anderen Arbeitern, mit Dauerschäden von 50% gegen 0%.

Gewerbliche Gifte: Über dieses Thema liegen wieder zahlreiche Veröffentlichungen vor.

Blei und Fermentsynthese erörtert H. Baier in Klin. Wschr. (1958), S. 970. Durch Blei-Ionen findet eine Blockierung verschiedener intermediärer Stoffwechselvorgänge statt, auch der Fermentsynthese. So ist auch eine Hemmung der Arginase in den Leberzellen zu beobachten, demnach auch der Arginase-Aktivität in den Blutkörperchen. Vgl. dazu auch Arch. exp. Path. Pharm. (1956), S. 495. — Auf die **Gefährdung bei der Behandlung der Bleivergiftung mit Calcium-Versenat (Mosatil, Komplexon)** wiesen E. Weinig u. W. Schwerd hin. Vgl. diese Wschr. (1958), Nr. 46. — Über die **Tätigkeit der Eidgenössischen Bleibenzin-Kommission 1947—1957** berichtete D. Högger in Z. Unfallmed. Berfskr. (1958), 2, S. 150. In der Schweiz darf das Autobenzin nicht mehr als 0,6 ccm/l, das Flugbenzin nicht mehr 1,6 ccm/l Bleitetraäthyl enthalten. Das i. J. 1956 in der Schweiz verbrauchte Benzin hatte etwa 380 Tonnen Blei enthalten, das in die Luft ausgestoßen oder in den Motoren abgesetzt wurde. In den Abgasen finden sich 17% Blei als Flugstaub. Demgemäß hat auch der Bleigehalt im Straßenstaub erheblich zugenommen. Entsprechende Meßbefunde liegen vor, ebenso Bleibefunde bei verschiedenen Personen, bes. bei Garagenarbeitern. Immerhin erwiesen sich die Gefährdungen in der Praxis als offenbar gering. Von 99 gemeldeten (vermuteten) Vergiftungsfällen konnte kein einziger bestätigt werden. Trotzdem wird die Kommission weiterarbeiten.

Quecksilber: W. Arnold berichtete im Dtsch. Gesundh.-Wes. (1958), S. 1345 über den Befund bei einer Krankenschwester, die vor Jahren metallisches Hg verschluckt und aspiriert hatte. Innerhalb von 5 Jahren waren im Harn 3 g Hg ausgeschieden worden; röntgenologisch ist noch Hg nachzuweisen. Ein Krankheitsbefund liegt aber nicht vor. — Vgl. dazu auch das Referat in dieser Wschr. (1958), S. 1749. — Betr. Therapie findet sich im Brit. J. Industr. Med. (1958), S. 207 die Mitteilung, daß bei der chron. Hg-Vergiftung die Ausscheidung durch EDTA begünstigt werden konnte, während BAL unwirksam war. — Über eine **akute Kadmium-Vergiftung** bei Schweißarbeit an Metallteilen mit galvanischem Kadmium-Überzug wurde im „Arbeitsschutz" (1958), S. 252 berichtet. Die Symptome waren Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Atembeschwerden mit Stickhusten, Herzbeklemmung; Genesung. — Über **akute Thallium-Vergiftungen** (48 Fälle) berichteten W. van Rey u. Mitarb. in Medizinische (1958), S. 1814. — **Über Vanadinschädigungen beim Reinigen einer ölbeheizten Kesselanlage** schrieb W. Reinl in „Die Berufsgenossenschaft" (1958), S. 131. Vanadinschäden wurden erstmals beschrieben von Dutton (1911). Vanadinerkrankungen bei Kesselreinigern wurden beschrieben von Browne (1955) und Williams (1952). In der Erdöl-Asche ist oft Vanadinpentoxyd enthalten; z. B. vom Persischen Erdöl 14%, vom Venezuela-Erdöl bis 45%. Herkunft von niederen Polypen (Aszidiazeen) der Urmeere. Beim Abklopfen der Heizröhren usw., auch bei Ofenreparaturen entsteht V.-Staub; dieser macht Schnupfen, Augentränen, Halsschmerzen, Druck auf der Brust, Husten, Bronchitis, Atemnot, Verstimmung, Mattigkeit, Tremor, Nervosität, grünschwarzen Zahnbelag. Im Urin ist gelegentlich Vanadium nachweisbar. Auch Erbrechen oder Diarrhoe kommen vor. Reinl bringt zwei Eigenbeobachtungen: Kesselreinigung mit Staubentwicklung; nach kurzer Zeit Atembeklemmung, dann Augenreizung, Reizhusten, süßlicher Geschmack, später Brechreiz, stärkerer Husten, 3—4mal Erbrechen, Schlappheit, Schwindel, Durchfall, zunehmender Husten und Atemnot usw. Wiederherstellung nach etwa ½ Jahr. Beim jüngeren Pat. hatten außerdem Schüttelfrost und Abendtemperaturen bis 40° vorgelegen. Prophylaxe: Staubschutz — Befeuchtung der Wände und Röhren vor dem Abklopfen — Frischluft-Masken. Literatur. — **Butyl-Zinn** verursachte — nach W. H. Lyle im Brit. J. Industr. Med. (1958), S. 193 — bei Benetzung akute, durch Kontakt mit verunreinigten Kleidern chronische Hautentzündung, aber ohne toxische Allgemeinschädigung. — Ein Aufsatz über **die Gewerbetoxikologie von Anstrichstoffen auf Zinkchromatbasis** wurde von F. Bister (mit 3 Mitarbeitern) im Arch. Gewerbepath. (1958), S. 567, veröffentlicht. Demnach werden seit einigen Jahren in Deutschland in zunehmendem Maße Zinkchromatfarben als Rostschutz-Grundanstrich verwendet, was an sich infolge Zurückdrängung der Bleifarbenanstriche begrüßenswert erscheint. Verff. untersuchten zunächst im Tierversuch (Kaninchen) die toxische Wirkung bei Bestäubung. Sie fanden eine fibrinöse Tracheitis, auch kleinste Blutungen und herdförmige Schleimhautnekrosen, in den Lungen meist herdförmige Bronchopneumonien. Auch die Wirkung der Bindemittel und Lösungsmittel, ebenso auch die Chromausscheidung wurden eingehend untersucht. Dabei wurden ebenfalls starke Reizwirkungen auf den Schleimhäuten der Luftwege festgestellt. Weiterhin wurden 14 Spritzlackierer in 3 einschlägigen Betrieben untersucht, die mindestens 6 Monate lang regelmäßig gearbeitet hatten. Eindeutige Gesundheitsschädigungen wurden jedoch bei diesen nicht festgestellt. Allerdings hatten diese Arbeiter die üblichen Atemschutzmasken getragen. Am besten sind hier moderne Frischluft-Druckgeräte mit reichlicher Luftzuführung. Auch eine regelmäßige Kontrolle sowohl des Nasenrachenraumes als auch der Lungen sowie Untersuchung des Harns erscheint empfehlenswert. Als wesentliche reizende Substanz dürften die als Bindemittel verwendeten Phthalate anzusprechen sein, die zweckmäßig durch weniger aggressive Stoffe ersetzt werden sollten.

Über die Schädigungen durch **Einatmung von nitrosen Gasen** wird im „Arbeitsschutz" (1958), S. 250, berichtet, verursacht durch Austrocknen von Schiffsräumen mittels Richtbrenner (Azetylen-Sauerstoff-Brenner) bei mangelhafter Entlüftung der Tankräume. Dabei tritt infolge der hohen Temperaturen von 2000—2400° C eine Oxydation des Luftstickstoffes auf. — Ein anderer Vergiftungsfall durch nitrose Gase ist im Dtsch. Gesundh.-Wes. (1958), S. 1323 von G. Dietze mitgeteilt. Es handelte sich um die Reinigung eines Biertanks mittels Salpetersäure (ohne Schutzmaske).

Mehrere Veröffentlichungen betreffen wiederum die **Halogen-Kohlenwasserstoffe.** Über **Trichloräthylen** schrieb R. Strauß (mit 3 Mitarbeitern) in Industr. Med. (1956), S. 1515. Die Verff. berichteten über eine Massenvergiftung infolge fehlerhafter Ventilationsanlage. Betroffen waren 112 Personen, davon 78 leicht; bei 34 stationär Behandelten bestanden erheblichere Krankheitserscheinungen: Schwindelgefühl, Trockenheit im Mund und Rachen, Brechreiz und Übelkeit, Erbrechen, Leibschmerzen, Gefühlsstörungen an Armen und Beinen, kalte Füße, periodische Bewußtlosigkeit, Untertemperatur; die Laboratoriumsuntersuchungen erbrachten aber lediglich eine Senkung des Cholinesterasespiegels im Blut. Puls und Blutdruck waren teils erhöht, teils herabgesetzt, oft wurde über Herzbeschwerden geklagt. Rasche Genesung nach symptomatischer Behandlung. — **Die Gefahr des Perchloräthylens** (= Tetrachloräthylen) behandelte M. Lob im Arch. Gewerbepath. (1957), S. 45, anhand von 10 Vergiftungsfällen mit 1 akuten Todesfall. Im Vordergrunde standen Dauerschäden der vegetativen Zentren, des zentralen und peripheren Nervensystems. Vgl. dazu die obigen Symptome der Tri-Vergiftung! — Dazu hat die Zentralstelle für Unfallverhütung (Bonn, Reuterstraße 157) ein **Tri-Merkblatt mit Tri-Arbeitsregeln** herausgebracht. Vgl. auch den Abdruck im „Arbeitsschutz" (1958), S. 238. — **Über Tetrachlorkohlenstoff und akutes Nierenversagen** berichtete H. Widmann in Dtsch. med. Wschr. (1958), S. 1611. Pat. erkrankte nach Verreiben von ½ Liter eines Putzmittels mit 90% Tetra u. 10% Gemisch aus Butyl- und Amylazetat und Chloroform. Die Symptome waren: Benommenheit, Kopfdruck, Übelkeit, Erbrechen, Schwäche in den Beinen, Frösteln; Temperatur bis 39,6° (nach 24 Std.) und Subikterus, heftige Nierenschmerzen, Anurie; Leber vergrößert und druckempfindlich. Die klinische Untersuchung ergab ein schweres Krankheitsbild mit Konjunktivitis und Lichtscheu, starkem Schwindel; Apathie, Unruhe, Brechneigung; Puls 90—100. Blutdruck 130/70 mm Hg, erst Anurie, dann Oligurie. Am 13. Tag starkes Erbrechen, Urämie, Azidose, Gewichtsverlust etwa 12—14 kg. Blutdruck bis 220/110; Lungenödem, EKG-Veränderungen. Ab 15. Tag mit Einsetzen einer Polyurie langsame Normalisierung. — Nach amerikanischen Erfahrungen haben sich **bei Leberschäden durch Chlorkohlenwasserstoffe** intravenöse Infusionen mit Pantothensäure und Prednisolon, auch Lävosan oder Hydergin bewährt.

Über **toxikologische Untersuchungen von Trimethylbenzol** berich-

teten K. Blättig (mit 3 Mitarbeitern) im Arch. Gewerbepath. (1958), S. 555. In einem Großbetrieb war seit 10 Jahren ein Farbverdünner verarbeitet worden, der hauptsächlich Trimethylbenzol enthalten hat (Fleet-X DV 99). Es wurden 27 Maler und zum Vergleich 10 Hilfsarbeiter untersucht, außerdem wurden tierexperimentelle Untersuchungen vorgenommen. Die Ergebnisse waren bei den Malern gehäufte hyperchrome Anämien mit weniger als 4,5 Mill. Erythrozyten, außerdem chronische asthmaähnliche Bronchitiden, Störungen der Blutgerinnung endlich depressive Wirkungen auf das Zentralnervensystem. Die Luft enthielt eine Konzentration von Trimethylbenzol zu 10 bis 60 ppm. Auch im Tierversuch (Ratten) wurde eine Schädigung des Blutbildes, gesteigerte Diurese, Störung des Zentralnervensystems und des Wachstums beobachtet. In der Leber fanden sich feintropfige Verfettungen, in der Lunge starke Hyperämie. Die Phenolausscheidung im Harn war erhöht. Eine abnorme Erhöhung der Kränklichkeit war aber weder bei den Malern, noch bei den Hilfsarbeitern festzustellen, welch letztere infolge ungünstiger Lebensweise häufig ein Vitamin-D-Defizit aufwiesen, sonst aber beschwerdefrei waren. — **Eine akute schwere perkutane Vergiftung mit Äthylenchlorhydrin** schilderte H. Gattner in Z. ges. inn. Med. (1958), S. 803. Die Pat. hatte das Mittel zu Reinigungszwecken verwendet. Kurze Zeit darauf wurde es ihr übel, mußte dauernd erbrechen, wurde somnolent ins Krankenhaus gebracht. Befund: Blaß, unterkühlt, Puls sehr klein, Blutdruck stark herabgesetzt, Pupillen eng, kaum reagierend, Atmung beschleunigt; erst am Morgen wieder bei Bewußtsein; langsame Erholung in 12 Tagen. Im vorliegenden Falle war die Vergiftung durch die Haut erfolgt — im übrigen ist Ä. ein schweres Stoffwechselgift; die Aufnahme erfolgt im allgemeinen durch Inhalation der Dämpfe. — Beobachtungen über **Trikresylphosphat und andere Alkylphenylphosphate** machten J. R. Tabershaw u. Mitarb. Arch. Industr. Health (1957), S. 537. Hier interessieren hauptsächlich die Untersuchungsergebnisse bei 34 Arbeitern mit durchschnittlicher Exposition von 8 Jahren. Beachtlicherweise waren aber Gesundheitsstörungen nicht festzustellen — abgesehen von gelegentlichen leichten Magen-Darm-Störungen und neuromuskulären Symptomen vermutlich anderweitiger Herkunft. — **Das Benzidin in arbeitsmedizinischer Sicht** wurde von H. Ehrlicher behandelt im Zbl. Arbeitsmed. (1958), S. 201. — Die Schlußfolgerungen lauteten: Bei der Herstellung des Benzidins besteht eine Gefährdung, es kann gutartige und bösartige Blasentumoren hervorrufen. Da es sehr schwierig ist, die Gefahr zu bannen, soll das B. nur in solchen Betrieben hergestellt werden, die entsprechend eingerichtet sind, sowohl technisch, als auch ärztlich. Die ärztlichen Aufgaben beginnen mit der Aufnahme-Untersuchung (Aufnahme erst ab 35. Lebensjahr). Keine Mikrohämaturie oder pathologische Harnbestandteile (monatl. Kontrolle), zytologische Untersuchung (mindestens jährlich), bei wiederholtem Verdacht Zystoskopie, laufende Expositions-Testungen im Betrieb in enger Zusammenarbeit mit der Betriebsleitung usw.

Zum Problem „Schädlingsbekämpfungsmittel" liegen wieder mehrere neue Mitteilungen vor. B. Hermann berichtete über **chron. DDT-Vergiftung beim Menschen** im Acta med. Acad. Sci. hung. (1958), S. 209. Im Vordergrunde stand eine schwere Polyneuritis mit Lähmungserscheinungen bes. an den Beinen; langsame Rückbildung erst nach etwa 15 Monaten. Verursachung: perkutan über die Hände usw. (vielleicht aber doch auch durch Inhalation). — Mit der **Vergiftung durch E 605** befaßten sich 2 Veröffentlichungen im Arch. Toxikol. (1958), S. 8 u. S. 12, nämlich von Trube-Becker über Protrahierte Vergiftung — u. von H. Schweitzer über Vergiftung mit Spritzpulver. — Weiters befaßte sich M. Vandekar mit der Giftigkeit von **Dimeton-Methyl (Metasystox) und Verwandten** im Brit. J. Industr. Med. (1958), S. 158. Im Tierversuch wurde eine Hemmung der Cholinesterase, ferner eine Hautschuppung und Wachstumshemmung beobachtet. — Therapeutisch wurde für alle Phosphorsäure-Ester im J. Amer. med. Ass. (1958), S. 1834 die Anwendung von Pyridin-Aldoxim-Methiodid (PAM) empfohlen. — Schließlich sei in diesem Zusammenhange auf die Richtlinien des B.-Gesundheitsamtes und der Biolog. Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft in Bonn vom 12. 9. 1958 hingewiesen betr. Vorsichtsmaßnahmen beim Umgang mit Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmitteln.

Krebs und Beruf: Über **Kankrogene Substanzen, Berufskrebs und Krebssterblichkeit** schrieb H. Ottel in Angew. Chemie (1958), Nr. 17/18. Nach einleitenden Erörterungen über die Kanzerogenese, Wachstum, Latenz, Exposition usw. behandelte Verf. den Teer- und Paraffinkrebs in seinen Erscheinungsformen, den Arsenkrebs, den Lungenkrebs der Chromat-Arbeiter und der Asbest-Arbeiter, den Blasenkrebs durch aromatische Amine, den umstrittenen Krebs durch Farbstoffe. Beachtung verdienen die Ausführungen über die Problematik der Tierversuche und deren Methodik. Die in den letzten 50 Jahren in Deutschland vorgekommenen Krebstodesfälle werden mit etwa 4 Mill. berechnet; davon waren etwa 500 beruflich verursacht, und zwar rund 350 Fälle von Blasenkrebs, 90 von Chromatkrebs, je 10 Fälle von Arsen-, Asbest-, Teerkrebs. Wenn wirklich die chemischen Stoffe eine wesentliche Krebsursache wären, so müßten die Krebserkrankungen im Hinblick auf die Zehntausende von Chemikalien, die seit 50 Jahren neu entwickelt worden sind, viel höher sein! Den Schluß bildet ein sehr ausführliches Literatur-Verzeichnis. — Im Brit. J. Industr. Med. (1958), S. 217 u. S. 224 finden sich zwei Aufsätze über **Lungen- und Nasenkrebs bei Nickel-Arbeitern.** R. Doll zählte in den Jahren 1948 bis 1956 48 Todesfälle an Lungenkrebs bei diesen Arbeitern auf (gegen rechnerisch zu erwartende 9,9 Fälle). Das Nickel scheint also die Krebsgefahr hier um das Fünffache zu erhöhen. Ebenso werden in der gleichen Zeit noch 13 Fälle von Nasenkrebs festgestellt. Da die Anfälligkeit der Gesamtbevölkerung für letztere Todesursache 0,1 beträgt, war die Sterblichkeit bei den Nickel-Arbeitern 150 Mal höher. — I. G. Morgan bemühte sich diese eigenartigen Feststellungen zu klären; er vermutete Verunreinigungen durch Arsen oder Kupfersulfate (?). Die Latenzzeit betrug beim Lungenkrebs 27 Jahre, beim Nasenkrebs 22 Jahre. — Ebenda S. 235 berichtete W. J. Williams über den pathologischen Lungenbefund bei fünf dieser Arbeiter; in allen Fällen bestand zunächst eine interstitielle Fibrose. Chemisch wurde in den Lungen Nickel und Kupfer gefunden, aber kein Arsen. Vielleicht lag hier eine kombinierte Wirkung einer chronischen Entzündung mit spezifischer Nickel-Wirkung vor. — Im J. Amer. med. Ass. (1957), S. 86 wird die **Krebsentstehung durch Kontakt mit Selenoxyd** bei einem Arbeiter diskutiert. Es wurde dazu gesagt, daß dies der erste Fall wäre, daß allerdings im Tierversuch (Ratte) eine kankrogene Wirkung beobachtet worden sei. — Betr. **Arsenkrebs** vgl. ein zusammenfassendes Referat in Med. Klin. (1959), 2, S. 71. — Eine Anfrage in der Med. Klin. (1958), S. 1626, ob **bei Haustieren Tumoren** heute häufiger geworden seien, wurde vom Tierpathologen Cohrs dahin beantwortet, daß beim Hund eine Zunahme von Lungenkrebs zu beobachten sei — vielleicht durch Einwirkung der Auto-Abgase.

Die gewerblichen **Hautkrankheiten** spielen in der industriellen Praxis heutzutage eine große Rolle. So hatte im Vorjahre in Zürich eine zweitägige **Sachverständigen-Konferenz** stattgefunden über die nachstehenden Themen: Entzündungen und allergische Reaktionen; Ekzeme; Tumoren; Gewerbedermatosen durch verschiedene Arbeitsstoffe; Hautpilzerkrankungen; Verhütungsmaßnahmen; Versicherungsfragen; mit Vorstellung von Kranken. Die ausgezeichneten Darlegungen sind in einem Sonderheft 8 der „Industriellen Organisation" veröffentlicht. Veranlaßt war die Konferenz vom Schweizerischen Bundesamt für Industrie, Gewerbe und Arbeit. — Im übrigen muß immer wieder auf die Fülle der praktischen Beobachtung hingewiesen werden, die in jeder Nummer der Z. „Berufsdermatosen" enthalten sind.

Zum Problem **„Reinhaltung der Luft"** sei zunächst ein umfassender Vortrag von H. Weichardt genannt, abgedr. i. Zbl. Arbeitsmed. (1958), S. 234: **Gesundheitsgefahren durch Abgase und die gewerbehygienischen Maßnahmen zur Reinerhaltung der Luft.** Zunächst stellte Verf. die Frage, inwieweit die in der Atemluft festzustellenden Abgase-Mengen überhaupt fähig sind, bei täglicher Einwirkung irgendwelche Körperschäden zu verursachen. Regeln lassen sich hier nicht aufstellen, da einerseits Konzentrationen, Luftbewegung, Luftbeschaffenheit, andererseits individuelle Reaktionen wechselseitig zu verschieden sind. Verf. besprach sodann die wichtigen Industriegase: schweflige Säure, Chlor, Kohlenoxyd, Auspuffgase, Schwefelwasserstoff und Schwefelkohlenstoff, Kohlenwasserstoffe, Gerüche, die Toleranzgrenzen und Meßmethoden, ferner die Luftverstäubung. Er kam zur Auffassung, daß bei ungestörtem Betrieb die auftretenden Abgase in der Luft derartig verdünnt werden, daß ernstere Gesundheitsschäden nicht zu erwarten sind. Immerhin müssen die Betriebe laufend wachsam sein. Kontrollstellen sind innerhalb der Betriebe und in der Umgebung laufend zu unterhalten. — Aus dem Kettering-Laboratorium in Cincinnati liegt eine Arbeit über **die gasförmigen Verunreinigungen in der Atmosphäre** von J. Cholak (und Mitarbeitern) Arch. Industr. Health (1957), S. 193 vor. Dort wurden zu verschiedenen Jahreszeiten Luftanalysen auf die verschiedenen Gase vorgenommen. Die Konzentrationen waren im Sommer nur halb so hoch wie im Winter. Im Sommer fanden sich überdies die höchsten Ozon-Mengen, besonders um die Mittagszeit, standen also in direkter Beziehung zur Wärme und Belichtung. Stickoxyde waren nachts mehr als am Tage, am niedrigsten bei hoher Ozon-Anwesenheit. Der Kohlenoxyd-Gehalt war zeitlich stark schwankend. — Was die **Auspuffgase der Diesel-Motoren** betrifft, so arbeitet ein richtig eingestellter Motor mit Luftüberschuß, so daß das Öl vollständig zu Kohlensäure

und Wasserdampf verbrennt. Ein rauchfreier Betrieb wäre also durchaus möglich und sogar für die Lebensdauer des Motors notwendig. Stickoxyde und Aldehyde, auch schweflige Säuren können in Spuren auftreten. Vgl. W. Falkner in Österr. Ingenieur-Z. (1958), S. 358. — Beachtlich erscheint der Aufsatz von Th. Bersin: **Enzymgifte der Auto-Abgase** im Int. J. Vitalstoffe usw. (1958), 12, S. 160. Verf. weist auf die Zusammensetzung der Benzinmotor-Abgase hin, enthaltend mindestens 5% CO, 3/4 Benzpyren, 0,015—0,03 mikro-Gramm je cbm unverbrannte Kohlenwasserstoffe 2,2—0,7 g je Min., bleihaltige Aerosole bis zu 40 mikro-Gramm Pb je cbm. Es handelt sich bei allen diesen Stoffen um Enzym-Gifte. Das CO blockiert die eisenhaltigen Blutenzyme, das Benzpyren ist kankrogen, das Blei ist als wirksames Enzymgift bekannt, die Rauchnebel bilden unter Lichteinwirkung Olefin-Ozonide mit starker Reizwirkung. Es sind also Enzymopathien, Störungen im harmonischen Zusammenwirken der Enzyme, d. h. des Stoffwechsels möglich. Es ist daher die Pflicht eines jeden Motorfahrers, sich auch über Abgase seines Motors zu informieren und bei Beanstandungen Abhilfe-Maßnahmen zu veranlassen.

Betr. **Boden-Verunreinigung** sei auf die beiden nachstehenden Aufsätze verwiesen: **Ölfernleitungen, eine Gefahr für die Wasservorkommen.** A. Derpa in „Das Gas- und Wasserfach" (1958), S. 1174 und: **Verunreinigungen des Grundwassers infolge Versickerung von Mineralölen.** W. Schneider in „Gesundh.-Ingenieur (1958), S. 326.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. Franz Koelsch, Erlangen, Badstr. 19.

Aus dem Kinderkrankenhaus München-Schwabing (Chefarzt: Prof. Dr. *H. Hilber)*

Pädiatrie

von P. SCHWEIER u. P. BAUMULLER

Unter den Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems im Kindesalter haben in den letzten Jahren die **angeborenen Anomalien** des Herzens und der großen Gefäße eine besondere Bedeutung gewonnen. Dies ist die Folge der gerade in letzter Zeit zunehmend erweiterten Operationsmöglichkeiten und andererseits der zunehmenden Sicherheit der Diagnostik auf Grund der wachsenden Erfahrung und Vergleichsmöglichkeiten. Wenn auch gegenwärtig noch Patienten operiert werden, bei denen angeborene Herzanomalien erst im Adoleszenten- oder Erwachsenenalter entdeckt wurden, ist doch unbedingt anzustreben, daß in Zukunft die differenzierte Diagnose so bald wie möglich — bereits im Kindesalter — gestellt wird. Der Grund hierfür ergibt sich aus der Notwendigkeit einer frühzeitigen operativen Korrektur vieler Herz-Gefäß-Anomalien, deren Aussichten auf eine völlige Normalisierung der hämodynamischen Verhältnisse damit verbessert werden. Adams fordert die **Frühdiagnose** und womöglich die **Frühoperation,** vor allem auch wegen der hohen Sterblichkeit solcher Patienten im Säuglingsalter. 60—80% aller Kinder mit angeborenem Herzfehler sterben in den ersten beiden Lebensjahren; davon machen Transpositionen der großen Gefäße, deren operative Korrektur bis jetzt nur vereinzelt versucht wurde, die größte Zahl aus. Gleich darauf kommen aber in der Reihe der Häufigkeit Aortenisthmusstenosen, Ventrikelseptumdefekte und offener Ductus Botalli, also Vitien, die operabel sind, zum Teil auch schon beim Säugling.

Ein weiterer Grund, der die frühzeitige Diagnosestellung mit evtl. bald angeschlossener Operation dringlich erscheinen läßt, ist das Auftreten von **Überlastungszeichen der Lunge** bei Links-Rechts-Shunt schon im Säuglingsalter. So berichten Landtmann u. Hjelt über histologische Untersuchungen von Lungenpräparaten bei 23 Kindern, die wegen offenem Ductus Botalli operiert wurden. Sie fanden in jedem Fall Intimaproliferation, Mediahypertrophie und Adventitiaverdickung der Lungenarteriolen als anatomisches Substrat der Druckerhöhung im kleinen Kreislauf. 100 Kontrollfälle der gleichen Altersgruppe boten dieses Bild nie. Unter 10 Kindern, die jünger als 2½ Jahre waren und die von Little u. Sunico operiert wurden, hatten 6 bereits eine pulmonale Hypertonie.

Wenn auch theoretisch die frühe Operation bei vielen Herzfehlern richtig wäre, so ist sie doch oft technisch zu schwierig, um gute Aussichten zu haben. Auch die Diagnostik ist durch die noch relativ wenig typisch ausgeprägten Symptome, die sich von denen bei älteren Patienten oft wesentlich unterscheiden und über die auch noch wenig Erfahrungen vorliegen, zweifellos sehr erschwert. Boesen u. Mitarb. führen schon **im Säuglingsalter Herzkatheterisation mit selektiver Angiokardiographie** durch und stellen in 82% die richtige Diagnose. Die kombinierte Untersuchung ist aber offenbar nicht ganz ungefährlich. Auch sie stellten bei 23 Kammerseptumdefekten achtzehnmal eine Hypertonie über 50 mm Hg im rechten Herzen fest.

Durch die bei den Operationen, bei der Herzkatheterisation und bei der Angiographie gewonnenen Erfahrungen der letzten Jahre ist die Sicherheit der Diagnostik mit den einfacheren Methoden, wie der genauen klinischen Untersuchung, dem EKG und Röntgenaufnahmen in mehreren Ebenen, wesentlich größer geworden. So weist Hockerts in seiner Arbeit auf die **Möglichkeit einer groben Differenzierung schon in der Praxis** hin. Seiner Bemerkung, daß das EKG in seiner diagnostischen Bedeutung nicht überschätzt werden dürfe, können wir nicht beistimmen, da es sich uns in den letzten Jahren neben der klinischen Allgemeinuntersuchung als wertvollstes Diagnostikum erwiesen hat.

Gasul u. Fell, die eine **Übersicht über 1935 angeborene Vitien** geben, halten Angiographie und Katheter nur noch selten für nötig. Sie fanden bei 49% ihrer Patienten einen reinen Links-Rechts-Shunt; davon als höchsten Anteil bei 22% einen Ventrikelseptumdefekt. Nach Vogelpoel u. Mitarb. ist die **Differentialdiagnose zwischen Fallotscher Tetralogie und Pulmonalstenose mit Vorhofseptumdefekt** am Krankenbett zu stellen: Das wichtigste und konstanteste Unterscheidungsmerkmal ist nach ihrer Ansicht der Geräuschcharakter. Beim Vorhofseptumdefekt mit schwerer Pulmonalstenose ist das systolische Geräusch so verlängert, daß es den Aortenanteil des weit gespaltenen 2. Tons verdeckt und vor dem verzögerten und verminderten Pulmonalissegment endet. Dieser Befund dürfte u. E. für den weniger Geübten besser aus dem Phonokardiogramm zu entnehmen sein. Bei der Tetralogie beginnt das Geräusch bald nach dem 1. Ton, erreicht sein Maximum in der Mitte der Systole und endet vor dem 2. Aortenton. Das verzögerte Auftreten der Zyanose weist auf Vorhofseptumdefekt mit Pulmonalstenose, das Auftreten im 1. Lebensjahr auf Tetralogie hin, bei der die Zyanose auch stärker ausgeprägt ist. Bei ersterem Herzfehler besteht eine extreme Rechtshypertrophie im EKG. Infundibuläre Pulmonalstenosen finden sich vorwiegend bei den Tetralogien, valvuläre bei beiden. Die Verff. halten die Katheterisation nur zur Information des Chirurgen für nötig.

Die Feststellung der Druckverhältnisse im Herzen und damit die Indikationsstellung zur Operation (z. B., ob bei bestehender pulmonaler Hypertonie eine Operation überhaupt noch möglich ist oder ob eine Pulmonalstenose so hochgradig ist, daß sie eine Operation erfordert) ist eines der wichtigsten Ergebnisse, die bei der Herzkatheterisation zu gewinnen sind. Bayer berichtete über die **Möglichkeiten und Grenzen des venösen Herzkatheterismus,** wobei er auf die Austastung, Druckmessung und Sauerstoffsättigung in den einzelnen Herzabschnitten eingeht. Einen wesentlichen Gewinn wird die **Injektion von Farbstoffen** in die einzelnen Herzteile und die großen Gefäße bringen (mit der genauen zeitlichen Feststellung des Erscheinens in einer peripheren Arterie), die besonders von den Angelsachsen und den Holländern entwickelt wird. Dies ist praktisch die einzige Methode, mit der das Vorliegen falsch (in den rechten Vorhof) einmündender Lungenvenen bei einem Vorhofseptumdefekt sicher auszuschließen ist. Gegenüber der Angiographie ist sie gefahrlos. Hierauf weisen Swan, Kirklin u. Mitarb. hin, die bei 10% der Vorhofseptumdefekte das Vena-cava-superior-Syndrom finden, bei dem eine Vene aus der rechten Lunge so in die Vena cava superior einmündet, daß sie direkt dem Vorhofseptumdefekt gegenüber liegt und ihr Blut weitgehend in den linken Vorhof entleert. Diese Anomalie erfordert eine besondere Operationsmethode mit extrakorporalem Kreislauf.

Die **Bedeutung des EKG für die Diagnostik** hat, wie bereits erwähnt, sehr zugenommen, seitdem man Einzeldaten des Kurvenverlaufs mehr Beachtung schenkt. Hollmann hat das EKG verstorbener Kinder mit dem Obduktionsergebnis verglichen und die Kriterien für Rechtshypertrophie herausgearbeitet: Q-Zacken in V_1, Verzögerung von ANP über 0,04" bei Abwesenheit eines Rechtsschenkelblocks, elektrische Herzachse über 120 Grad und die R/S-Verhältnisse in V_1 und V_5, bezogen auf das Alter. Rossi u. Onat vergleichen den Druck im rechten Ventrikel mit dem EKG und finden, daß das Verhalten der S- und R-Zacken brauchbare Zeichen für eine Druckerhöhung sind.

Druck- und Volumenbelastung können an der Form des QRS-Komplexes unterschieden werden (nach Cabrera).

Über die schon seit längerer Zeit möglichen Operationen sind zahlreiche Arbeiten erschienen, die an Hand eines größeren Krankenguts die Abgrenzung der günstigsten Methoden, der Operationsindikation und des günstigsten -alters anstreben.

Wenn der Blutdruck an den Armen um 20 mm höher als an den Beinen ist, besteht mit Wahrscheinlichkeit eine **Aortenisthmusstenose.** Diese hat, wie oben erwähnt, eine sehr hohe Mortalität

schon in jüngstem Alter. Dementsprechend haben Smelof u. Mitarb. versucht, bereits im Säuglingsalter zu operieren, damit aber keine sehr günstigen Ergebnisse erzielt, besonders bei bestehender Rechtshypertrophie, wie dies häufig beim Säugling der Fall ist. Bei Stenose vor dem Ductus ist die pulmonale Hypertonie die Todesursache, weshalb die Verff. der Meinung sind, daß man in diesen Fällen schon im ersten Lebensjahr operieren sollte. D'Abreu u. Parson halten die End-zu-End-Anastomose nach Resektion für die beste Methode und 6—10 Jahre für das günstigste Operationsalter. Mathey u. Fangoux haben 8 Säuglinge operiert, von denen 3 starben. Bei den restlichen 5 blieb die Hypertonie in den Armen bestehen, wenn sich auch die Dekompensation und der Femoralispuls besserten. Sie empfehlen den Aufschub der Operation bis ins 8. Lebensjahr. Gerbaux u. Mitarb. berichten über Spätresultate bei 32 Patienten, die bis zu 8 Jahren kontrolliert wurden. Das Alter betrug 12—30 Jahre; die Operation erfolgte mit Resektion. Bei 18 Operierten normalisierte sich der erhöhte Blutdruck in 3 Monaten, bei 4 in 3 Jahren. 9 waren vollständig, 16 fast ganz geheilt, 7 nur mäßig gebessert. Cleland u. Mitarb. operierten 52 Patienten mit Aortenisthmusstenose, von denen 40 reseziert wurden. Keiner der Patienten war über 40 Jahre, 25 jünger als 15 Jahre. Auffallenderweise waren 40 der Patienten auch vor der Operation schon beschwerdefrei, nur 26 hatten Geräusche und nur zwölfmal bestand eine Hypertonie stärkeren Grades. Die Operationsletalität lag unter 10%, das Ergebnis war bei den übrigen Patienten gut.

Landtman u. Wallgreen fanden in einer Herzabteilung unter 6400 Kindern 24mal eine angeborene **Aortenklappenstenose.** Eine Unterscheidung zwischen subaortaler und valvulärer Stenose ist nicht möglich. 17mal bestand der Fehler isoliert. Alle Fälle hatten Schwirren und ein lautes systolisches Geräusch über dem 2. ICR rechts. Meist bestand eine mäßige bis starke Vergrößerung des linken Ventrikels, 10mal eine weite Aorta ascendens, 10mal im EKG eine Linkshypertrophie. So gut wie alle Kinder waren ohne Erscheinungen. Bei 3 Patienten, bei denen zusätzlich ein offener Ductus Botalli bestand, wurde dieser unterbunden, sonst verzichteten die Verff. auf eine Operation.

Downing hält das Risiko des Zuwartens bei diesem Herzfehler wegen der Gefahr der akuten Koronarinsuffizienz für größer als das der Operation und hat unter 37 Patienten 19 (darunter 10 Kinder) mit transventrikulärer Kommissurotomie operiert. Ein Patient starb, bei 16 trat eine deutliche Besserung auf. Brauermann u. Gibson haben in 8 Jahren 73 angeborene Aortenklappenstenosen diagnostiziert: 6 dieser Patienten sind gestorben. 3 davon hatten synkopale Anfälle. Die Verff. sehen diese Anfälle für schwerwiegender an als die Herzveränderungen und empfehlen bei ihrem Auftreten und bei verminderter Leistungsfähigkeit die Operation. Übereinstimmend stellen alle Verff. die starke Knabenwendigkeit der beiden genannten Vitien fest.

Nach Hay u. Ward sollten alle **offenen Ductus Botalli** unterbunden werden. Sie operierten 108 Kinder zwischen 1 und 16 Jahren, davon 78% Mädchen. In 95% bestand ein kontinuierliches Geräusch, in 30% Schwirren, in 74% Herzvergrößerung, Linkshypertrophie im EKG in 40%. Doncelot u. Mitarb., die 124 Patienten mit persistierendem Ductus Botalli operierten, sehen die Indikation in der Herzvergrößerung und halten das Risiko der Operation (1,3% Mortalität) für wesentlich geringer als das der bekannten Komplikationen. Es kommt frühzeitig zu irreversiblen Gefäßveränderungen auf Grund der pulmonalen Hypertonie, Herzmuskelinsuffizienz und ziemlich häufig zu bakterieller Endokarditis. Von 116 Patienten, die Mathey u. Mitarb. operierten, hatten 48 bereits eine pulmonale Hypertonie. Die Prognose wird hierbei auch durch die Brüchigkeit der Gefäßwände verschlechtert. Je kleiner der Druckgradient zwischen Aorta und Pulmonalis, desto schlechter die Aussichten. Operiert kann noch werden, wenn der Druckunterschied über 20 mm Hg beträgt.

White, Taussig u. Mitarb. haben 500 Patienten 5 Jahre nach Anlegung einer **Blalock-Taussig-Anastomose** (= Überbrückung der Pulmonalstenose durch Einpflanzung der A. subclavia in die A. pulmonalis) wegen Pulmonalatresie oder -stenose kontrolliert. Nach Abzug von 81 Frühtodesfällen und der übrigen nicht sicher beurteilbaren Patienten fanden sie noch 244 gebesserte. Von diesen waren ursprünglich 93% als gut befunden worden; 5—8 Jahre später waren nur noch 67% als gut, 7% als mäßig gebessert zu beurteilen. 14% waren gestorben, bei 9% war eine zweite Operation notwendig geworden; 123 waren in ausgezeichneter Verfassung. Insgesamt waren bei den Tetralogien nach Fallot bessere Resultate zu verzeichnen als bei den anderen Anomalien. Das beste Operationsalter liegt zwischen 8 und 12 Jahren. Santy u. Mitarb. hatten unter 300 Pulmonalstenose-Operationen die besten Ergebnisse bei den 111, die nach der Methode von *Pott* mit **Seit-zu-Seit-Anastomose der Aorta und A. pulmonalis** durchgeführt wurden. Davon starben 14; 71mal war das Resultat ausgezeichnet. Die Operation nach *Pott* ist nur bei links absteigender Aorta möglich, in diesem Falle aber günstiger als andere Anastomosearten, da sie sich beim Wachstum nicht verkleinert und sich nach den Erfahrungen der Verff. nicht infiziert. Von den nach *Blalock* operierten 66 Patienten starben 16; 36mal war das Ergebnis ausgezeichnet, 12mal gut. D'Allaines u. Mitarb. haben bis 1956 450 Blausüchtige mit Pulmonalstenose und verschiedenen sonstigen Anomalien überwiegend nach *Blalock* operiert. Mit der transventrikulären Valvulotomie nach *Brock* hatten sie nur mäßige Resultate. Mindestens 2 Jahre später haben sie 148 Patienten kontrolliert; davon waren 60,1% sehr gut, 30,4% mittelmäßig gebessert; die Gesamtletalität betrug bis dahin 21%.

Wenn auch die *Brock*sche Operation die erste war, die bei Blausucht nicht nur palliativ zu den vorhandenen Anomalien noch eine weitere hinzufügte, sondern versuchte, normale Verhältnisse zu schaffen, so führte sie doch mit der blinden Valvulotomie oft nur zu unbefriedigenden Ergebnissen. Ein wesentlicher Fortschritt ist die **Valvulotomie der Pulmonalis unter Sicht des Auges,** wie sie in Hypothermie retrograd von der Arteria pulmonalis aus durchgeführt werden kann. Blount, Swan u. Mitarb. operierten nach dieser Methode 38 Patienten — fast ausschließlich Kinder — mit Pulmonalstenose, von denen 10 noch einen Vorhofseptumdefekt hatten. Davon starben zwei. 25 Patienten konnten sie katamnestisch erfassen, die sich alle als gebessert erwiesen. Die Rechtshyertrophie bildete sich langsam zurück. Einige Male bestand ein diastolisches Geräusch als Ausdruck einer Pulmonalinsuffizienz, die aber klinisch ohne Auswirkung blieb. Derra operierte nach der gleichen Methode 14 Patienten, davon 9 isolierte Pulmonalstenosen ohne Verlust mit gutem Ergebnis. Als Indikation sieht er einen Druck von über 100 mm Hg im rechten Ventrikel an.

In Hypothermie mit relativ kurzer Kreislaufunterbrechung wird auch die Versorgung von Vorhofseptumdefekten durch Naht und eventuell Einsetzen eines Ivalonschwammes angegangen.

Bayer u. Grosse-Brockhoff sind überzeugt, daß in der Mehrzahl der **Vorhofseptumdefekte** die **Diagnosestellung** auch ohne Katheterisation möglich ist. Röntgenologisch findet sich eine exzessive Herzvergrößerung rechts und Prominenz des Pulmonalbogens. Im EKG besteht ein Rechtstyp und meist eine Aufsplitterung des QSR-Komplexes rechts-präkordial. Ein mehr oder weniger lautes systolisches Geräusch findet sich links vom Sternum im 2.—3. ICR. Der 2. Ton ist verstärkt und mit konstantem Abstand gedoppelt. Rossi u. Probst finden die gleichen Symptome. Von ihren 32 Patienten hatten etwas mehr als die Hälfte eine Zyanose, gut zwei Drittel Schwirren und etwa die Hälfte eine Thoraxdeformierung. Der rechte Ventrikel ist fast bei jedem 2. Patienten, der rechte Vorhof bei jedem 3. erweitert. Die Aorta ist in den meisten Fällen hypoplastisch. Sandrucci u. Bono stellten bei 40 Kindern mit isoliertem Vorhofseptumdefekt deutliche Beziehungen zwischen EKG und Druck in der rechten Herzkammer fest. Auch in ihrem Krankengut fanden sie häufig einen unvollständigen Verzweigungsblock rechts, dagegen selten einen A-V-Block. Derra u. Mitarb. berichten über ihre Erfolge bei 8 Patienten mit Vorhofseptumdefekt nach der **Operationsmethode von Swan u. Mitarb.** Zweimal bestand eine Transposition einer oder mehrerer Lungenvenen. Als einziger starb ein Patient mit der zuletzt genannten Anomalie. Die Operationsindikation besteht bei erheblichem Shunt und bei Beschwerden, vor allem bei deutlicher Dyspnoe. Bei pulmonaler Hypertonie und Shuntumkehr ist der Verschluß des Defektes nicht mehr möglich; dagegen ist er aussichtsreich, wenn nur weniger als die Hälfte der Lungenvenen falsch einmündet. Beim Lutenbacher-Syndrom muß vor dem Septumverschluß die Mitralstenose gesprengt werden. Die Kreislaufunterbrechung betrug meist 4 Minuten; die Naht wurde in 1½—2 Minuten durchgeführt.

Chirurgen aus der Schule von *Denver* sind der Ansicht, daß die **Kreislaufunterbrechung in tiefer Hypothermie** sehr viel länger ausgedehnt werden darf, wenn das Herz ruhiggestellt wird und eine Perfusion der Koronarien mit arterialisiertem Blut erfolgt. Dadurch werde die meist unvermeidliche für Mißerfolge ausschlaggebende Herzschädigung soweit verringert, daß die normale Herzaktion bald wieder in Gang kommt. Die Empfindlichkeit des Zentralnervensystems sei wesentlich geringer als angenommen wurde. Auf diese Weise wurden bereits Operationen am offenen Herzen mit Versorgung von Ventrikelseptumdefekten und Bereinigung von Pulmonalstenosen zum Teil mit gutem Erfolg durchgeführt. Die Operationsmethode erfordert eine hervorragende Technik, da die Kreislaufunterbrechung natürlich möglichst kurz sein soll. Der Vorteil liegt in der Vermeidung eines extrakorporalen Kreislaufs. Leider liegt über diese völlig neue Methode noch keine greifbare Literatur vor.

Die Operationen am offenen Herzen mit extrakorporalem Kreislauf durch eine **Herz-Lungen-Maschine** haben den Vorteil, daß die Operationszeit erheblich ausgedehnt werden kann, womit auch unerwartete und schwierigste Situationen zu beherrschen sind. Sie erfordern aber ein ausgezeichnet eingespieltes Team. Die Letalität durch das Verfahren des extrakorporalen Kreislaufs allein schwankt dementsprechend an den verschiedenen Kliniken erheblich. Kirklin hat auf dem Deutschen Chirurgentag 1958 berichtet, daß bei seinen letzten rd. 300 Operationen mit extrakorporalem Kreislauf kein Todesfall dem Versagen dieser technischen Methode zuzuschreiben war. — Auch Warden u. Mitarb. haben die alten Palliativoperationen völlig aufgegeben. Mannheimer u. Mitarb. stellen die Indikation für die Operation des isolierten Ventrikelseptumdefektes mit Herz-Lungen-Maschine bei Fällen mit großem Shunt ohne pulmonale Hypertonie. Sie unterscheiden drei Gruppen dieses Herzfehlers:

Ventrikelseptumdefekte mit: 1. normalem Druck im rechten Ventrikel; 2. mäßig erhöhtem Druck und Links-Rechts-Shunt; 3. ausgeglichenem Druck in beiden Ventrikeln, evtl. mit gemischtem Shunt.

Bei der ersten Gruppe finden sie ein lautes systolisches Geräusch über dem 3. ICR links, einen gespaltenen 2. Ton und ein normales EKG. Bei der 2. und 3. Gruppe, welche die schwereren Formen umfassen, ist der 2. Ton stark akzentuiert, aber nicht gespalten; es besteht ein lautes holosystolisches Geräusch oder bei bereits eingetretener pulmonaler Hypertonie ein leises, verkürztes Systolikum; das EKG ergibt dabei eine kombinierte Hypertrophie des rechten und linken Ventrikels, evtl. auch des linken Vorhofs. Hubbard u. Angle stellten fest, daß der reine Links-Rechts-Shunt zur Linkshypertrophie führt und die Rechtshypertrophie erst sekundär auftritt. Charakteristisch im EKG sind überhöhte Ausschläge in den präkordialen Ableitungen (in 60%). Schenkelblöcke sind im Gegensatz zu Vorhofseptumdefekten selten. Maxwell u. Mitarb. katheterisierten 16 Säuglinge mit Kammerseptumdefekt. Das typische Geräusch tritt sehr früh auf, das Schwirren erst nach dem 4. Monat. Das klinische Bild mit Dystrophie, Zyanose, Dyspnoe, Husten, Anämie und verminderter Motorik, Lungenüberfüllung und großem linkem Vorhof ist sehr ähnlich wie beim großen Ductus Botalli und davon nur sehr schwer zu unterscheiden. Der Druck in der rechten Kammer ist meist zu hoch, der pulmonale Widerstand erhöht. Rechtes und linkes Herz dilatieren früh, weshalb diese Kinder leicht dekompensieren. Augustson, Du Shane u. Swan fanden bei 19 Kindern zwischen 3 Monaten und 14 Jahren mit Ventrikelseptumdefekt die stärksten Beschwerden im 1. Lebensjahr, während sie später abnehmen. 17 hatten eine pulmonale Hypertonie. Bei Vorliegen einer solchen ist ein Verschluß des Septums noch sinnvoll, wenn der Links-Rechts-Shunt noch deutlich überwiegt.

Aus der Fülle der Arbeiten, die über die **Operationsmethoden** der angeborenen Herzfehler in letzter Zeit erschienen sind, geht hervor, wie rasch die Entwicklung fortschreitet. Bei weitem sind noch nicht alle Probleme gelöst. Es läßt sich aber doch feststellen, daß bei den meisten Anomalien die alten Palliativoperationen überholt sind. Zur Zeit sind die Methoden der Wahl bei der isolierten Pulmonalstenose die Valvuloplastik in Unterkühlung, bei der Pulmonalstenose mit Vorhofseptumdefekt ebenfalls die Operation in Unterkühlung oder mit extrakorporalem Kreislauf, bei der Fallotschen Tetrade und beim Ventrikelseptumdefekt die Operation mit extrakorporalem Kreislauf. Die Schwierigkeiten, die sich bei Operationen mit der sogenannten Herz-Lungen-Maschine ergeben, insbesondere auch hinsichtlich der benötigten großen Menge Spenderblutes, werden sich wohl durch kleinere zur Zeit in Entwicklung befindliche Maschinen vermindern lassen, mit denen sich gleichzeitig eine rasche, relativ kurzzeitige Unterkühlung besonders des Herzens selbst erzielen läßt. Dadurch könnte die Durchströmungsmenge wesentlich vermindert werden.

Bezüglich des günstigsten **Operationstermines** bei den verschiedenen Vitien sind noch viele Fragen zu klären. Abgesehen vom Ductus Botalli, der schon etwa vom dritten Lebensjahr an unterbunden werden sollte, liegt die geeignete Zeit bei den meisten Vitien gegenwärtig wohl im Alter zwischen 6 und 12 Jahren. Bei den Anomalien, die leicht zu einer pulmonalen Hypertonie führen, ist die ständige Kontrolle besonders wichtig, um die stärkere Ausprägung einer solchen rechtzeitig zu erkennen. Wenn sich nämlich der ansteigende pulmonale Druck demjenigen im großen Kreislauf nähert und dadurch ein Rechts-Links-Shunt auftritt, der an das Ausmaß des Links-Rechts-Shunts herankommt, führt der operative Verschluß des Septumdefektes durch Ausfall des „Sicherheitsventils" zum postoperativen Versagen des rechten Herzens oder Lungenödem. Bailey versucht dieser Schwierigkeit Herr zu werden, indem er die Ivalonprothese für den Septumdefekt zu einer nur von rechts nach links durchgängigen ventilartigen Klappe in der Art des physiologischen Foramen-ovale-Verschlusses ausbildet.

Über die **konservative Behandlung** von Kindern mit angeborenen Herzfehlern teilt Keith seine Erfahrung mit. Von 1850 Patienten waren 20% irgendeinmal dekompensiert. Davon trat das Herzversagen bei 90% im ersten Lebensjahr auf, besonders bei Transpositionen und Isthmusstenosen. Im allgemeinen ist die Prognose um so schlechter, je früher und schwerer die Dekompensation auftritt. Bei Ventrikelseptumdefekten sind die Aussichten wieder günstiger, wenn das erste Lebensjahr überstanden ist. Die Hinweise auf Herzversagen sind Dyspnoe, erhöhter Venendruck, Lebervergrößerung bzw. deren Zunahme, Bronchitis, Rückgang der Vitalkapazität, Veränderungen des Röntgenbefundes, Einsetzen von Galopprhythmus, Auftreten bzw. Zunahme einer Zyanose und besonders auch Änderungen der Pulsqualität und -frequenz. Bei der Behandlung bewähren sich aufrechte Haltung des Oberkörpers und häufiger Lagewechsel des Kindes, Strophanthin oder Präparate aus der Digitalis-Lanata-Gruppe wegen der geringen Kumulationsgefahr und ihrer großen therapeutischen Breite. Keith verwendet Digoxin oder Gitalin oral in Dosen um 0,7 mg/kg Gewicht. Meist vertragen Herzen mit angeborenen Anomalien verhältnismäßig hohe Dosen. Aus eigener Erfahrung möchten wir hinzufügen, daß es allerdings besonders bei der erstmaligen Digitalisierung angeborener Vitien ratsam ist, mit kleinen Dosen kurz wirkender Glykoside zu beginnen und die Patienten genau zu kontrollieren, da unberechenbare Änderungen des hämodynamischen Verhaltens eintreten können. Sauerstoffbeatmung erwies sich Keith oft als günstig, muß aber mit Vorsicht angewandt werden beim chronischen Cor pulmonale mit Hypoxie und CO_2-Retention, da das Atemzentrum an eine hohe CO_2-Spannung gewöhnt ist. Eine weitere Folge der O_2-Beatmung könnte die Vergrößerung eines Links-Rechts-Shuntes durch Sinken des pulmonalen Widerstandes sein. Im Sauerstoffzelt sollte die Sättigung 50% betragen. Zur Ausschwemmung können Diuretika und eine kochsalzarme Diät gegeben werden. Von einer Flüssigkeitsbeschränkung rät Keith ab. Die Entwicklung eines Lungenödems ist ungewöhnlich. Der Verf. gibt dabei Morphin in der Dosis von 1 mg/Lebensjahr und außerdem durch 50%igen Alkohol geperlten Sauerstoff für jeweils 10 Minuten in Abständen von 20 bis 30 Minuten.

Obwohl die kongenitalen Anomalien des Herzens und der großen Gefäße einen ziemlich großen Anteil aller angeborenen Fehlbildungen ausmachen, dürften sie im Krankengut des in der Praxis tätigen Arztes doch relativ selten vorkommen; seine Erfahrung, vor allem aber seine Untersuchungsmöglichkeiten, werden deshalb meist nicht ausreichen, eine differenzierte Diagnose zu stellen. Sehr wichtig ist aber schon die frühzeitige Erkennung des Vitiums als solches, das Wissen um die therapeutischen Möglichkeiten und deren Aussichten sowie die rechtzeitige Überweisung der Patienten in die entsprechenden diagnostischen und therapeutischen Zentren. Sehr bedeutungsvoll erscheint uns auch die ärztliche Betreuung und Führung der Kinder und deren Eltern im Alltag.

Schrifttum: d'Abreu, A., Parson, G., d'Allaines, C., Durand, M., Metianou, C.: Brit. med. J. (1957), 4989, S. 390. — Augustson, M., Du Shane, J., Swan, H.: Pediatrics, 20 (1957), S. 848—865. — Bailay, Ch. P.: Clin. Symp., 10 (1958), Nr. 5. — Bayer, O.: Berl. Med., 8 (1957), S. 531—535. — Bayer, O., Grosse-Brockhoff, F.: Minerva cardioangiol., 5 (1957), S. 204—206. — Blount, S., v. Elk, J., Balchum, O., Swan, H.: Circulation, 15 (1957), S. 814—826. — Boesen, I., Lind, J., Merrild-Hausen, B., Bravermann, I., Gibson, St., Cleland, W., Connihan, T., Goodwin, I.: Amer. Heart J., 53 (1957), S. 487—593. — Derra, E., Bayer, O., Grosse-Brockhoff, F.: Dtsch. med. Wschr. (1955), S. 1277. — Derra, E., Loogen, F.: Dtsch. med. Wschr. (1957), S. 555—558. — Doncelot, E., d'Allaines, F., Mougin, M., Downing, D.: Circulation, 14 (1956), S. 188—199. — Durand, M., Métianou, C., Vanner, R.: Arch. franç. Pédiat., 14 (1957), S. 939—944. — Forrest, H., Adams: J. Pediat., 51 (1957), S. 202—206. — Friedmann, S., Ash, R.: Arch. Dis Childh., 93 (1957), S. 619—628. — Gasul, B. M., Fell, E. H.: J. Amer. med. Ass., 161 (1956), S. 39. — Gerbaux, A., Orjebin, B., Dubost, Ch.: Arch. franç. Pédiat., 14 (1957), S. 982—988. — Goetz, R.: Angiologie, 8 (1957), S. 215—247. — Hay, J., Ward, O.: Arch. Dis. Childh., 31 (1956), S. 287. — Hockerts, Th.: Arch. Kinderheilk., 156 (1958), S. 209—215. — Hollmann, A.: Brit. Heart J., 20 (1958), S. 129—136. — Hubbard, Th., Angle, W.: Arch. Dis. Childh., 94 (1957), S. 20—27. — Keith, J.: Pediatrics, 18 (1956), S. 491—500. — Landtmann, B., Hjelt, L.: Ann. Paediat. Fenn., 3 (1957), S. 37—45. — Landtmann, B., Wallgreen, E.: Ann. Paediat. Fenn., 2 (1956), S. 259—271. — Lemarchal, A.: Ann. Chir. (1956), S. 33 bis 38. — Little, J. A., Sunico, R.: J. Pediat., 52 (1957), S. 199—205. — Mannheimer, E., Ikkos, D., Jonsson, B.: Brit. Heart J., 19 (1957), S. 333—344. — Mathey, J., Fangoux, J.: Arch. franç. Pediat., 14 (1957), S. 976—982. — Mathey, J., Binet, J., Galey, J.: Arch. franç. Pediat., 14 (1957), S. 971—976. — Maxwell, G., Rowe, G., Crumton, Ch.: Arch. Dis. Childh., 33 (1958), S. 67—73. — Millnov, W., Bertrand, C.: Amer. J. Med., 22 (1957), S. 223—233. — Rosendahl, Th., Storm, O., Wegelius, C.: Brit. Heart J., 18 (1956), S. 355. — Rossi, O., Onat, T.: Helv. paediat. Acta, 11 (1958), S. 455—482. — Rossi, E., Probst, J.: Cardiologia, 30 (1957), S. 161—172. — Sandrucci, M., Bono, G.: Minerva pédiat., 10 (1958), S. 7—12. — Santy, P., Bret, J., Marion, P.: Arch. franç. Pédiat., 14 (1957), S. 989—997. — Scebat, L.: Sem. Hôp. (1957), S. 775—788. — Smelof, E., Bauersfeld, R., Kent, E.: Ann. Surg., 146 (1957), S. 450—458. — Swan, H., Kirklin, J., Becu, L., Wood, E.: Circulation, 16 (1957), S. 54—66. — Steiner, R.: Brit. Med. J., (1957), 4989, S. 379. — Taussig, H.: Circulation, 14 (1956), S. 512—519. — Varco, R., Lillehey, C., Vogelpoel, L., Schire, V., Nellen, M., Voridis, E., Bernard, A., Renais, J., Warden, H., DeWall, R., Cohen, M., White, B., Namura, D., Bauersfeld, R.: J. thorac. Surg., 33 (1957), S. 1—44.

Anschr. d. Verff.: Dr. P. Schweier, Oberarzt, und Dr. P. Baumüller, Kinderkrankenhaus München-Schwabing, Parzivalstraße.

Panorama der ausländischen Medizin

Italien: November-Dezember 1958

Virologische Gesichtspunkte bei Neoplasmen und bösartigen Hämopathien.

F. Magrassi (G. Mal. infett. parassit., November 1958) unterstrich in einem auf dem 10. nationalen Kongreß der Italienischen Gesellschaft zum Studium der Infektions- und Parasitenerkrankungen gehaltenen ausführlichen Referat die Häufigkeit, mit der man aus Leukämie- und Tumormaterial biologische Einheiten isolieren kann, welche die charakteristischen Viruseigenschaften aufweisen und mit denen man bei Nagetieren Leukämien erzeugen kann.

Nach dem Autor ist die Zellkultur in vitro heute der beste Weg zur Isolierung von Viren. Durch Ausdehnung der Untersuchungen auf die Klinik wurden vom Autor zur Isolierung von eventuellen Viren Kulturen von HeLa, KB- und menschlichen Nierenzellen angesetzt, die dem übertragbaren PF-Stamm Rita angehörten. Das zu untersuchende Ausgangsmaterial war Plasma von verschiedenen Leukämietypen (drei Fälle von akuter und subakuter Histioleukämie, ein Fall von chronischer Myelose, ein Fall von chronischer Lymphadenose) und Liquor einer subakuten Histioleukämie, in deren Verlauf es zu einem starken Einbruch von Leukämiezellen in die Liquorräume gekommen war.

Bei den ersten beiden Zellkulturen konnten keine deutlichen Veränderungen der gezüchteten Zellen beobachtet werden, bei den menschlichen Nierenzellen dagegen fand man in allen oben erwähnten Untersuchungsfällen einen ausgesprochenen zytopathogenen Effekt. Die morphologischen Veränderungen waren sowohl in der Erstkultur wie in späteren Passagen ziemlich einheitlich. Hierzu zeigte sich eine Unordnung und Verarmung des Zellbildes mit schweren Veränderungen der verbleibenden Zellen, und zwar:

1. degenerativen Veränderungen mit Verlust der Zytoplasmastruktur, Vakuolisation und chromophile Inhomogenität derselben, Verschwinden der normalen Chromatinzeichnung des Kerns mit Neigung zu Homogenisierung und im Endstadium zu Karyokinese;

2. morphologischen Zellveränderungen in Richtung der Riesenzellen, oder auch zum fibroplastischen Typ mit länglichen und spindelförmigen Zellen, die getrennt sind oder mittels dünner zytoplasmabrücken verbunden sind. Der zytopathogene Effekt tritt um den 5. Tag nach der Einimpfung des zu untersuchenden Materials in Erscheinung, zeigt sich jedoch in optimaler Form erst um den 10. Tag; die zytopathogene Wirkung läßt sich auch in den Passagen bis zu einer Verdünnung von 1:15 000—1:10 000 nachweisen; bis zur 3. Passage konnte man bis jetzt einheitliche Ergebnisse erzielen. Hinsichtlich der pathogenen Wirkung beim Tier wird vom Autor hervorgehoben, daß in einem Fall (Liquor der subakuten Histioleukämie) eine deutliche pathogene Wirkung beim Kaninchen beobachtet wurde, bei dem es nach intralumbaler Einverleibung zu einer tödlichen Meningo-Enzephalomyelitis kam (potenziert durch eine gleichzeitige Cortisonbehandlung).

Anschließend werden die von anderen Autoren bei ähnlichen Untersuchungen erhobenen Befunde analysiert, und zusammenfassend wird darauf hingewiesen, daß man beim gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse schwerlich die Bedeutung des Virus im komplexen und schwierigen Problem der Krebsentstehung unberücksichtigt lassen kann.

Die infektiösen Säuglingsenteritiden.

Auf dem kürzlich in Bologna abgehaltenen Kongreß über die Pathologie der Infektionen wurde u. a. über die infektiösen Enteritiden beim Säugling gesprochen. A. Gentili und Mitarb. (G. Mal. infett. parassit., November 1958) haben eine große pathogenetische Unterteilung der verschiedenen Formen von infektiöser Enteritis in zwei Gruppen vorgeschlagen: die primären und die sekundären oder parenteralen Enteritiden. Innerhalb der primären Enteritiden haben sie eine Klassifizierung nach ätiologischen Gesichtspunkten vorgenommen; auf Grund des klinischen Bildes kam man zu einer Einteilung nach Schweregraden in leichte, mittelschwere, schwere und toxische Enteritiden; in den leichten und mittelschweren Fällen fehlen die Rückwirkungen auf den Organismus als Ausdruck eines toxischen Zustandes nahezu vollständig, in den schweren und toxischen Fällen ist das Krankheitsbild dagegen durch ein toxisches Syndrom gekennzeichnet. Von den prädisponierenden pathogenetischen Faktoren wurden Alter, Ernährung, Konstitution und Umwelt hervorgehoben.

Von den primären bakteriellen Enteritiden wurden an erster Stelle die Schigellainfektionen genannt. Außerdem wurde das Problem der Kolienteritiden eingehend überprüft. Auf Grund der an Kasuistik besonders reichen Literatur der letzten Jahre berücksichtigte man dabei Ätiologie, Pathogenese, Klinik und Epidemiologie.

Nach einem Hinweis auf weitere bakterielle Enteritiden ging der Vortragende näher auf die Staphylokokkenteritiden ein. In diesem Zusammenhang muß außer den Lebensmittelintoxikationen durch Staphylococcus enterotoxicus auch einem besonderen klinischen Bild Beachtung geschenkt werden, das nach langer und intensiver Behandlung mit Breitbandantibiotika auftritt.

Es wurden Fälle von Kindern beobachtet, die an Brechdurchfall, hohem Fieber und Kreislaufkollaps erkrankt waren und starben, bei denen die Sektion eine schwere, pseudomembranöse Enterokolitis ergab. Zur Pathogenese dieses Krankheitsbildes wurde die Theorie des Vit.-B-Mangels aufgestellt, der durch Zerstörung der empfindlichen Bakterienstämme zustandekommen soll, da letztere als Vit.-B-Bildner gelten; dies führt zur Auswahl hochvirulenter resistenter Keime wie der Staphylokokken, deren Entwicklung von der Vit.-B-Produktion im Darm unabhängig ist.

Der Vortragende erwähnte auch noch die Virusenteritiden und besprach die Ergebnisse der virologischen Untersuchungen, die in 50 Fällen sporadischer Enteritiden und bei drei Enteritisepidemien durchgeführt wurden: In 43% der sporadischen Fälle konnte man eine Zunahme des Titers der komplementablenkenden Antikörper für Influenzavirus A oder für Adenoviren nachweisen. Noch eindrucksvoller war das Ergebnis der serologischen Untersuchung bei einer der Epidemien, in der 5% der enteritiskranken Kinder eine Änderung des Antikörpertiters für die Viren APC aufwiesen.

Es wurden weiterhin die Enteritisformen hervorgehoben, die durch Protozoen hervorgerufen werden und die bei uns verhältnismäßig selten sind, sowie die mykotischer Natur. Man prüfte die verschiedenen möglichen Ursachen der sekundären oder parenteralen Enteritiden, die in der aufgeführten Statistik 35,7% gegenüber 23,3% der primären Enteritiden einnahmen. In den beobachteten Fällen sekundärer Enteritis zeigten Blutbild und Blutchemie häufig typische Veränderungen, die auf ein Mitbefallensein des ganzen Organismus durch die parenterale Erkrankung hinwiesen: Leukozytose, Hypoproteinämie, Senkungsbeschleunigung, krankhafter Ausfall der Leberfunktionsproben.

Der Vortragende schloß das Referat mit der Besprechung der neuesten Behandlung der infektiösen Enteritiden.

Pseudo-tuberkulöse Röntgenbefunde des Thorax nach unspezifischen Lungenerkrankungen.

A. Banfi u. I. Rigat (Radiol. med., Dezember 1958) fanden unter 2300 Patienten, die in den letzten zwei Jahren im Krankenhaus Cagliari aufgenommen wurden, 57 nichttuberkulöse Lungenerkrankungen, die jedoch röntgenologisch ein pseudotuberkulöses Bild aufwiesen, das ist ein Prozentsatz von 2,47%.

Bei den Erkrankungen, die am häufigsten eine Tuberkulose vortäuschten, handelte es sich um Lungentumoren, Abszesse, Lungenstauungen bei Herzkranken, Emphysemblasen, Echinokokkuszysten und Bronchiektasen. Die häufigsten Röntgenbefunde waren Pseudoinfiltrate, Pseudokavernen, Fibrosen und ulzerös-käsige Tuberkulosen.

Die diagnostischen Kriterien waren folgende: allgemeine Kriterien (Alter, Geschlecht, Beruf usw); negative Kriterien für Tuberkulose; eventuelle positive direkte Kriterien für jede andere einzelne Krankheit; Kriterien des Ausschlusses und ex juvantibus. Von allen hat jedoch die Röntgenuntersuchung den größten Wert.

Epiduralabszeß im Anschluß an einen im Laufe einer Cortisonbehandlung aufgetretenen Glutealabszeß.

Das Cortison ist auf Grund seiner resistenzschwächenden und entzündungshemmenden Eigenschaften häufig für das Auftreten von sekundären Entzündungsherden und vor allem für deren außergewöhnliche Resistenz gegenüber Antibiotika verantwortlich. A. Martelli u. P. Serra (Min. chir., 30. 11. 1958) schildern den Fall eines 35j. Patienten, der wegen Gelenkschmerzen mit Cortison behandelt wurde und bei dem zuerst ein Glutealabszeß und etwa einen Monat später ein Kompressionssyndrom des Rückenmarkes in Höhe von D_2 mit schwerem septischen Zustand auftrat. Die sofort durchgeführte Laminektomie ergab einen Epiduralabszeß, dessen Ausräumung jedoch weder das neurologische Bild noch den letalen Verlauf der Sepsis beeinflussen konnte. Bei der Autopsie fand man schwere Veränderungen an den Nebennieren und an der Leber, deren Parenchym eine hochgradige fettige Degeneration aufwies.

Auf Grund dieses Falles glauben die Autoren darauf hinweisen zu müssen, wie gefährlich ein sonst kaum beachteter eitriger Prozeß im Verlauf einer Cortisonbehandlung in Wirklichkeit ist; der Ausgang hängt dabei weniger von der Malignität der Infektion als von der mangelnden Reaktionsbereitschaft des Organismus ab. Bezüglich des sekundären Epiduralabszesses wäre hervorzuheben, daß in diesem Fall die allgemeinen und örtlichen Zeichen der Eiterung gering und irreführend waren, das Fieber nur mäßig und die heftigen Spontanschmerzen über der Wirbelsäule, die im allgemeinen sofort die Aufmerksamkeit des Arztes auf sich lenken, völlig fehlten. Auf diese Weise wurde der Patient zu spät auf die chirurgische Abteilung verlegt, nämlich erst beim Auftreten der Kompressionserscheinungen.

Das pathomorphologische Bild des chronischen Hypercortisonismus bei der rheumatischen Erkrankung.

T. Luccherini u. Mitarb. (Min. Med., 28. 11. 58) beschreiben den Fall einer 68j. Frau, bei der die klinische Diagnose einer rheumatischen Erkrankung gestellt worden war, und die nach einj. Cortisonbehandlung — die weder subjektive noch objektive Zeichen einer Besserung mit sich brachte — für etwa einen Monat in stationäre Krankenhausbehandlung kam, wo sich der Zustand der Patientin weiterhin verschlechterte und schließlich der Exitus eintrat.

Bei der Autopsie wurde das Bild von einer generalisierten Osteoporose (die z. T. auch auf das Alter der Pat. zurückgeführt werden dürfte), von einer hochgradigen Atrophie fast aller parenchymatösen Organe, besonders aber der Nebennieren, und von der nahezu ubiquitären Durchsetzung mit lymphoplasmazellulären Infiltraten beherrscht.

In vorliegendem Fall wird von den Autoren besonders die ausgedehnte Infiltration mit Rundzellen hervorgehoben, die im Herzen, der Muskulatur, dem Nierenparenchym, der Milz, der Trachea usw. gefunden wurden. Erwähnenswert erscheint ebenso der häufig perivaskuläre Sitz der Infiltrate und die Verdickung der Nierengefäße (mit dem charakteristischen Übereinanderlagern vieler zwiebelschalenförmiger Schichten).

Diese Befunde, vor allem die systemartige Verteilung der Veränderungen, lassen die Möglichkeit in Erwägung ziehen, daß der Hypercortisonismus bei der Patientin ein weiteres Fortschreiten der mesenchymalen Reaktionen begünstigt haben könnte, genauso wie es bei der rheumatischen Arthritis über ein Generalisationsstadium zum typischen Bild der malignen rheumatischen Krankheit kommen kann, deren nosologische Grenzen zum disseminierten Lupus erythematodes sehr verwaschen sind.

Experimentelle und klinische Erfahrungen mit einem neuen Sulfonamid mit protrahierter Wirkung.

D. Gatti u. G. Piazzi (Min. Med., 5. 12. 58) haben Untersuchungen über ein vor kurzem eingeführtes Sulfonamid angestellt: Es handelt sich dabei um ein Sulfanil-amido-phenyl-pyrazol. Die Autoren untersuchten die Darmresorption, die Dauer eines ausreichenden Sulfonamidspiegels nach einmaliger Gabe, die therapeutische Wirkung und die Verträglichkeit in der Praxis bei den verschiedenen Krankheitsformen im Kindesalter. Auf Grund der Ergebnisse kamen die Autoren zu folgenden Folgerungen: Die Verträglichkeit des Präparates Sulfanil-amido-phenyl-pyrazol, das bei 50 Kindern der Altersstufen I, II, III in einer Dosierung von 50—150 mg pro kg und Tag verabreicht wurde, war ausgezeichnet, denn es zeigten sich überhaupt keine Nebenerscheinungen; die therapeutische Wirksamkeit in der pädiatrischen Praxis war ebenfalls befriedigend, wenn man die 30 Kinder betrachtet, die wegen verschiedener Krankheiten das Medikament auf oralem Wege in Form von Tabletten oder als Sirup in der oben angeführten Dosierung bekamen, und zwar am ersten Tag zweimal und an den folgenden Tagen einmal täglich.

Die Autoren bemerken zum Abschluß, daß dies der praktische Beweis für die Ergebnisse der Blutspiegeluntersuchungen sei, die eine therapeutische Wirksamkeit für 24 Stunden und einen sehr niedrigen Azetylierungsgrad (10,4%) ergaben.

Erkrankungen der Leber und des Pankreas.

Vor kurzer Zeit erschien die zwölfte Monographie der Reihe „Dringliche Diagnostik in der inneren Medizin", herausgegeben von Prof. G. C. Dogliotti. Der Titel heißt „Krankheiten der Leber und des Pankreas"; die Autoren sind W. Paolino, F. Gavosto u. L. Campi.

Die vorliegende Monographie wurde hauptsächlich zu dem Zwecke herausgegeben, den Arzt von der Vielfalt und Bedeutung der Mittel zur Untersuchung der Leberfunktion in Kenntnis zu setzen. Außerdem wurde der Differentialdiagnose der Cholezysto-Cholangiopathien besonderes Augenmerk geschenkt, da es in der täglichen Praxis häufig schwierig ist, das Ausmaß der funktionellen und der organischen Komponente bei diesen Erkrankungen richtig zu bewerten, was für die Behandlung sehr wichtig ist.

Ein großer Teil des Buches wurde den Pankreaserkrankungen sowie den Ergebnissen der neuesten Untersuchungen auf dem Gebiet der Pankreaspathologie gewidmet.

Das von Minerva Medica herausgegebene Buch enthält viele Röntgenbilder, die vom Röntgeninstitut der Universität Turin überlassen wurden.

Buchbesprechungen

Vittorio Mela: **Manuale Pratico di Chirurgia Stomatologica.** 564 S., 610 Abb., Verlag Minerva Medica 1958, Turin. Preis: Lire 7500.

Im Verlag Minerva Medica, Turin, ist in italienischer Sprache ein "Manuale Pratico di Chirurgia Stomatologica", ein Lehrbuch der Chirurgie für den praktischen Zahnarzt, erschienen.

Der Verfasser, Vittorio Mela, Direktor der Abteilung für plastische Chirurgie am Hospital Genua-Sampierdarena, gibt darin auf 564 Seiten großenteils sehr ausführliche, von zahlreichen Schwarzweißabbildungen und Schemata unterstützte Anleitungen zur Diagnostik und chirurgischen Therapie, soweit sie noch in das Aufgabengebiet des Praktikers fallen.

Das Werk gliedert sich in einen allgemeinen und einen speziellen Teil.

Im ersteren werden auf 82 Seiten für den Nichtspezialisten so wichtige Fragen wie Apparate und Instrumente, Beleuchtung, auch die zweckmäßige Anlage des Operationsfeldes beschrieben. Des weiteren findet sich in diesem Abschnitt Grundsätzliches zur präoperativen Diagnostik, zur medikamentösen Vorbereitung des Patienten einschließlich der Anästhesie — auch bei bestehenden Komplikationen, wie Diabetes, Kreislaufschwäche usw. Die medikamentöse Therapie während und nach dem Eingriff — auch der möglichen Operationszwischenfälle — sowie Laboratoriumsuntersuchungen des Blutes und des Urins folgen.

Der zweite Teil gliedert sich in sechs Kapitel von über 400 Seiten.

Im ersten Kapitel werden die Entfernung retinierter bzw. verlagerter Zähne, die Wurzelspitzenresektion, die chirurgische Behandlung der Paradentose sowie die chirurgische Vorbereitung des Prothesenlagers beschrieben.

Kapitel zwei befaßt sich mit Schädelverletzungen wie Frakturen der Kiefer und des Jochbogens, der medikamentös-unterstützenden Behandlung von Verletzungen, den Frakturen und Ankylosen des Kiefergelenks, den Luxationen, den traumatischen Verlusten an knöcherner Substanz sowie deren plastischer Deckung, den Fisteln Mundhöhle-Oberfläche und den Obturatoren.

Kapitel drei bringt die akuten und chronischen Entzündungen im Gesichts- und Kieferbereich, deren Ausbreitungswege und Therapie.

Kapitel vier erläutert die „entzündlichen und hyperplastischen Tumoren" (Zysten, Epulis), die „Dysembryoplasie" (Adamantinom), „Dysorganoplasie" (Odontom); endlich die malignen Neoplasmen und ausführlich die Probeexzision.

Die wenig umfangreichen Kapitel fünf und sechs befassen sich mit den Erkrankungen der Speicheldrüsen bzw. den angeborenen Mißbildungen.

Bei einer kritischen Würdigung des Werkes wird man selbstverständlich die allein schon aus anderer Sprache und fachhistorischer Entwicklung entstandenen Unterschiede gegenüber deutschsprachigen Lehrbüchern berücksichtigen müssen — als Beispiel möge die unbedingte Forderung nach chirurgischer Reposition und Fixation bei Frakturen des Capitulum mandibulae gelten. Trotzdem finden sich nach Auffassung des Rezensenten einige Lücken; beispielsweise wird zur Nachbehandlung der Ankylose-Operation nur ein Scheren-

apparat angegeben, der funktionskieferorthopädische Apparat bleibt unberücksichtigt; im Kapitel der spezifischen Entzündungen werden nur Tuberkulose und Lues erwähnt. Dank verdient der Autor für die jedem Kapitel angefügten ausführlichen Literaturverzeichnisse ebenso wie für die zahlreichen schematisch-instruktiven und bildlichen Darstellungen.

Im ganzen gesehen liegt ein Wek vor, das zunächst den chirurgisch tätigen Zahnarzt und Kieferchirurgen anspricht, dessen Studium darüber hinaus aber auch dem Allgemeinchirurgen manche Anregung bieten wird.

Die Konzeption des Werkes durch den Verlag ist als vorzüglich zu bezeichnen. Prof. Dr. med. Dr. med. dent. *I. Heiss*, München

Egbert Schwarz: **Die Knochenbrüche und Verrenkungen und ihre Behandlung.** 370 S., VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1958. Preis: Geb. DM 33,20.

Das 370 Seiten umfassende Buch bringt im ersten Teil die allgemeine Lehre von den Knochenbrüchen, die Einteilung der Frakturen nach ihrer Entstehungsart, ihren Entstehungsmechanismus, die Veränderungen im Bereich der Fraktur und ihrer Umgebung, die Nebenverletzungen, die allgemeinen Störungen nach Frakturen wie Schock, Luftemphysem, Fettembolie. Weiter folgt die normale Bruchheilung und die Störung der Bruchheilung. In einem Abschnitt über Klinik der Frakturen werden die Symptome, die klinischen Untersuchungsmethoden und die Röntgenuntersuchungen besprochen. Ein weiterer großer Abschnitt befaßt sich mit der Behandlung der Knochenbrüche, der Erstversorgung, der konservativen und der operativen und der operativen Therapie. Bei der operativen Therapie wird die absolute und relative Indikation erörtert, auch die veralteten Knochenbrüche. Ein Abschnitt bespricht die Fehler und ein weiterer die Begutachtung der Knochenbrüche. Dann folgt die allgemeine Lehre von den Luxationen und der große 3. Teil mit der speziellen Lehre von den Knochenbrüchen und Verrenkungen, unterteilt in Frakturen des Schädels und des Gesichtsschädels, der Kiefer, der Verletzungen der Wirbelsäule, des Beckens, des Brustkorbes und der unteren Extremitäten. Ein ausführliches Literaturverzeichnis bildet den Schluß. Ein Schlagwortregister wird nicht gebracht.

Der Text ist klar, die zahlreichen Abbildungen aus dem großen Krankengut klug ausgewählt und sehr gut reproduziert.

Für die Metakarpal- und Phalanxfrakturen ist der Tennisschlägerverband gezeigt. Die übliche nötige Beugestellung der Fingerfrakturen auf Schiene findet leider keine Erwähnung und dürfte bei einer Überarbeitung des Buches doch berücksichtigt werden. Im Ganzen aber zeugt das Buch von der großen Erfahrung und der guten Lehrbegabung des Verfassers; nicht nur für den Studenten, sondern auch für jeden, der sich mit der Frakturbehandlung zu befassen hat, bringt es viel Wissenswertes und viele Anregungen. Die Gesamtausstattung und der Druck sind hervorragend.

Prof. Dr. med. *Victor Struppler*, München

Paul Moor: **Heilpädagogische Psychologie.** II. Band: **Pädagogische Psychologie der Entwicklungshemmungen.** 474 S., Hans Huber, Bern u. Stuttgart 1958. Preis: DM 42,50.

Verfasser, a. o. Prof. an der Universität Zürich, gab im ersten Bande der „Heilpädagogischen Psychologie" eine umfassende Übersicht über die heute wesentlichen psychologischen Autoren, nicht aber im Sinne reinen Referates, sondern unmittelbar auf ihrer pädagogischen Brauchbarkeit fußend. Der vorliegende 2. Band untersteht dem gleichen zentralen Gesichtspunkt. „Es geht uns nicht um ... die Erkenntnis der Leiden der Seele, sondern um die Erkenntnis der Seele des Leidenden ... Wir wenden uns der Seele des Leidenden zu, nicht um sie von ihren Leiden zu befreien, sondern um ihr zu helfen, ihre Bestimmung zu erfüllen, ihr Leben zu einem erfüllten zu machen." So vom pädagogischen Eros getragen, werden zum großen Teil vorzüglich dargestellt „die Artungen der Haltschwäche" (Dürftigkeit, Hemmung, Süchtigkeit, Moralismus, Selbstgenügsamkeit des Herzens, Schwärmerei, ohnmächtige Geistigkeit); es folgt eine Behandlung der „Schwererziehbarkeit" (Neuropathie, wo ein Hinweis auf das Handbuch von *Bumke* „Konstitutionelle Nervosität" zweckmäßig gewesen wäre, Psychopathie und Verwahrlosung), der „Geistesschwäche", der „Gehörlosigkeit", der „Blindheit" und der „körperlichen Behinderung". Für jeden Arzt und besonders für den Psychiater ist das gründliche und umfassende Werk, das von dem Verlage vorzüglich ausgestattet wurde, eine ermutigende und sehr beherzigenswerte Warnung davor, bei den in Frage stehenden Störungen über konstitutionellen und anderen unabänderlichen Voraussetzungen heilpädagogische (und ärztlich psychotherapeutische) Möglichkeiten zu unterschätzen.

Prof. Dr. med. *J. H. Schultz*, Berlin

Friedrich Popp: **Orthopädische Krankengymnastik.** (Mit einem Geleitwort von Prof. Dr. med. L. Frosch, Leitender Arzt des Marienstiftes in Arnstadt.) 1958. 127 S., 173 Abb. im Text. VEB Gustav Fischer, Verlag, Jena. Preis: Gzl. DM 12,30.

Dieses vom Praktiker für die Praxis geschriebene Buch bietet für alle, die sich mit der Kunst der Krankengymnastik und Massage beschäftigen eine zweifellos sehr willkommene Zusammenfassung der für die Orthopädie und Nachbehandlung erforderlichen medikomechanischen Maßnahmen. Eine reiche Illustration dient zur Erläuterung der gymnastischen Vorgänge und Handhabungen. Das im Text zum Ausdruck kommende Einfühlungsvermögen in die psychische Situation des Patienten und die behutsame Art des Vorgehens tragen in vielen Fällen sicher einen großen Teil zum Erfolge bei. Im ersten Abschnitt werden die Grundlagen der Krankengymnastik dargelegt, deren Kernstück neben den passiven Übungen die aktive, durch den Willensimpuls des Patienten bewirkte Form der Muskelbetätigung darstellt, wobei jeweils die Kontrolle und überwachende Mithilfe des Krankengymnasten wichtig bleibt. Diese Impulsabgaben sollen sogar im Gipsverband so früh wie möglich einsetzen, damit von vorneherein stärkere Atrophien der Muskulatur verhindert und die späteren Übungen auf einer gewissen Grundlage aufgebaut werden können. Der zweite Abschnitt ist der angewandten Krankengymnastik in den verschiedenen Krankheitsfällen gewidmet und erläutert ausführlich die Technik an den einzelnen Körperpartien. Es wird dabei an Hand von Beispielen gezeigt, wie an den kranken Menschen zu seiner Heilung herangegangen werden muß. Schließlich findet auch der erzieherische Wert und die unterstützende Wirkung der in Gemeinschaft durchgeführten Übungen nebst entsprechenden Anleitungen eine Würdigung. Den Beschluß bildet dann ein Kapitel über Arten und Anwendungsgebiet elektrischer Nervenreizungen; eine Behandlungsart, welche auch in die Hand des Krankengymnasten gelegt werden sollte. Die sehr verdienstvolle Abhandlung besitzt auch gerade im Hinblick auf aktuelle Rehabilitierungsfragen eine Bedeutung.

Dr. med. *U. Tausendfreund*, Pullach b. München

Jarès: **Hilfsbuch für Übersetzer — Französisch für Deutsche.** 270 S., Elsevier Publishing Company, Amsterdam-London-New York-Princeton 1958. Preis: DM 7,50.

Das kleine, sehr neuartige Buch verfolgt den Zweck, dem deutschen Leser französischer Texte auf eine sehr originelle Weise zu Hilfe zu kommen: Bekanntlich bestehen in jeder Sprache Wörter, deren Ableitungen sich in ihrer orthographischen Schreibweise von dem Grundwort unterscheiden, wie zum Beispiel *vivre — vécu, voir — vîmes* oder, um es an deutschen Wörtern verständlich zu machen, *graben — grub, gehen — ging*. Gewiß, einem Sprachkenner machen diese verschiedenen Formen keine Schwierigkeiten beim Lesen eines Textes. Ganz anders steht es mit jenem Leser, der nur Grundlagen der Sprache beherrscht, jedoch besonders bei wissenschaftlichen Texten den genauen Sinn rasch erfassen will, ohne lange in die Grammatik sich versenken zu müssen. Der Autor hat sich die Mühe gemacht, in alphabetischer Reihenfolge alle unregelmäßigen Formen der veränderlichen Wörter (Substantive, Adjektive, Verben) mit Angabe ihrer Stammform und ihrer Bedeutung aufzuführen. — Darüber hinaus besteht auch ein Verzeichnis der häufigsten Endungen, welches das Erkennen des genauen Sinns der Wörter erleichtern soll. Dies ist sehr vorteilhaft; denn dem weniger Geschulten kann, selbst wenn er die Bedeutung des veränderlichen Wortes kennt, die Endung Schwierigkeiten bereiten, wodurch ihm der genaue Sinn des Satzes entgeht. Weiterhin gibt der Verfasser eine Zusammenstellung sogenannter „tückischer Wörter", welche durch die ähnliche Schreibweise bei sehr unterschiedlichem Sinngehalt in die Irre leiten können. — Eine kurze Übersicht der regelmäßigen Konjugationen und der Bildung der Mehrzahl sowie der regelmäßigen Form des Femininums vervollständigen das Werk. So scheint dieses Hilfsbuch für Übersetzer, welches rein auf die Praxis ausgerichtet ist, außerordentlich wertvoll für den sprachlich weniger geübten Übersetzer (z. B. Arzt, Wissenschaftler oder Geschäftsmann); denn es hilft ihm über all die Klippen hinweg, bei denen ihm ein normales Wörterbuch keine Auskunft gibt.

Dr. med. *Theo Hoffmann*, Prof. agrégé, Paris

KONGRESSE UND VEREINE

Medizinische Gesellschaft Basel

Sitzung am 18. Dezember 1958

G. Wolf-Heidegger: **Das Geschlechtschromatin und seine Bedeutung in Wissenschaft und Praxis.** *Albrecht von Haller* sprach schon 1778 die Vermutung aus, daß der grob sichtbare Unterschied der Geschlechter sich bis in die feinsten Bausteine des Körpers — ipsis suis elementis — verfolgen lassen müßte. Die letzten 10 Jahre haben diese Voraussage voll bestätigt, seitdem *Barr* und *Bertram* 1949 und seither viele andere Autoren in den Interphasen der Kerne verschiedenster Körperzellarten bei Tieren und Menschen weiblichen Geschlechts ein auffallendes Gebilde, das sogenannte „Geschlechtschromatin" („Sex Chromatin") beobachtet, untersucht und beschrieben haben. Es hat sich gezeigt, daß dieses Körperchen von großem wissenschaftlichen und praktischen Interesse ist, das weit über die Genetik hinausgeht. Unter den vielen Publikationen der letzten Jahre sind allerdings auch verschiedene kritiklose und mit mangelhafter Technik ausgeführte Arbeiten erschienen. — *Barr und Mitarbeiter* haben schon bei ihren Studien am Nervengewebe weiblicher Katzen die grundlegenden Erkenntnisse gewonnen: Das Geschlechtschromatinkörperchen besteht aus Desoxyribonukleinsäure und kommt offenbar zustande indem die beiden X-Chromosomen der weiblichen Zellkerne sich in der Interphase nicht, wie die übrigen Chromosomen, auflösen, sondern erhalten und vereinigt bleiben. Dadurch entsteht dieses relativ große, schon mit dem Lichtmikroskop gut sichtbare Gebilde. Bei männlichen Individuen hingegen fällt das nur in der Einzahl vorhandene X-Chromosom mit dem sehr kleinen Y-Chromosom nicht auf und läßt sich von den gewöhnlichen Chromatinschollen nicht unterscheiden. Diese Ansicht hat sich weitgehend bestätigen lassen. Offen sind zur Zeit noch Fragen, weswegen nicht alle Tierarten diesen Geschlechtsunterschied im Chromatin zeigen und weswegen er sich bei anderen Tierarten nur auf bestimmte und nicht alle Körperzellen ausdehnt.

In Mitarbeit mit *Klinger, K. S. Ludwig* und *Schwarzacher* ist der Vortragende dem Problem nähergetreten und hat zunächst durch *Klinger* die menschliche und tierische Plazenta näher untersuchen lassen. Es wurden Häutchen- und Zupfpräparate gemacht und nach der Feulgenmethode mit Lichtgrüngegenfärbung und einer durch *Klinger* und *K. S. Ludwig* neu entwickelten Thioninfärbung mit vorangegangener abgestufter Hydrolyse gefärbt, wodurch die resistenteren Geschlechtschromatinkörperchen besser hervortreten. Es wurde festgestellt, daß in der Placenta materna, der Dezidua, das Geschlechtschromatin regelmäßig in rund 90% der Zellkerne nachweisbar ist. In der Placenta foetalis, den Eihäuten, ist es ebenfalls in ca. 90% der Kerne nachweisbar, sofern es sich um weibliche Früchte handelt und nur in rund 2%, wenn es männliche sind. Der Unterschied ist schon vor der Differenzierung der Keimstöcke vorhanden. Dieser äußerst wichtige Befund weist darauf hin, daß sich das Geschlechtschromatin nur nach dem Geschlecht der Frucht und nicht nach dem hormonalen Milieu der Mutter richtet. Auch im späteren Leben ist das Geschlechtschromatin trotz chirurgischer Eingriffe an den Gonaden und hormonalem andersgeschlechtlichem Milieu ein genetisch determiniertes unabhängiges Gebilde. — Die ca. 10% negativen Zellen erklären sich durch das Vorkommen nicht ganz eindeutiger Formationen, denn die Autoren legen mit Recht einen strengen Maßstab für die Bewertung „positiv" an, indem das Körperchen nicht weniger als 1 Mikron Durchmesser haben muß und beim Menschen in abgeplatteten Zellen in der Mehrzahl der Fälle der Kernmembran unmittelbar anzuliegen hat. Auch Kernpyknose und Chromatolyse mögen bei einzelnen Kernen die Auswertung verunmöglichen. Bei den in rund 2% männlicher Zellkerne vorhandenen ähnlichen Gebilden handelt es sich höchstwahrscheinlich um polyploide, meistens tetraploide Kerne, die dann auch 2 X-Chromosomen enthalten und die in diesen Fällen zufälligerweise aneinandergelagert sind. — Das Geschlechtschromatinkörperchen imponiert häufig als „Corpusculum bipartitum", was den heterochromatischen Teilen beider X-Chromosome entsprechen dürfte. Sind weibliche Zellen polyploid, was in einem bestimmten Prozentsatz besonders bei den Amnion-Zellen stets der Fall ist, so liegen die verdoppelten oder vervielfachten Körperchen weiter voneinander entfernt, und es lassen sich oft bei Tetraploidie 2 Körperchen deutlich erkennen.

Für Routineuntersuchungen werden die Zellen gut zugänglicher Schleimhäute und die neutrophilen Leukozyten des Blutes genommen. In letzteren fallen nur bei weiblichen Individuen an den stabförmigen und segmentierten Kernen typische Anhängsel in der Form von „Trommelschlägeln" („Drumsticks") auf, welche zwar geschlechtsspezifisch sind, dem Geschlechtschromatinkörperchen rundkerniger Zellen jedoch kaum entsprechen dürften, da sie sich in einer weitaus geringeren Zahl der Zellen bemerkbar machen. Über 6 auf 500 Neutrophile sind signifikant für das weibliche Geschlecht. Es bedarf einer großen Erfahrung, um sie nicht mit ähnlichen, auch beim männlichen Geschlecht vorkommenden Gebilden, den „sessil noduls, small clubs, racketts, zu verwechseln. Deswegen wird man in der Regel zur Diagnose nie an einer, sondern mindestens an zwei verschiedenen Zellarten die Diagnose stellen, wobei neben den Neutrophilen an erster Stelle Abstriche der Mundhöhle, der Scheide oder Urethra und an zweiter die Hautbiopsie zu rangieren hätten.

Der Nachweis des Geschlechtschromatins hat sich schon für verschiedene Zwecke als sehr aufschlußreich erwiesen. Es ist möglich, durch Punktion der Frucht im Uterus ihr Geschlecht pränatal festzustellen — kein verantwortungsbewußter Arzt wird aber diesen nicht ungefährlichen Eingriff selbst erst im 9. Monat, wo es genügt, das Amnion zu punktieren, durchführen. Hingegen wäre es wertvoll, das Geschlecht von genuinen und artifiziellen Aborten festzulegen, um die pränatale Geschlechterrelation statistisch zu erfassen. — Bei dem bisher in Basel untersuchten geringen Material von Blasenmolen handelte es sich nur um das weibliche Geschlecht. — Die Plazentasepten und sog. „großzelligen Inseln" gehören durchwegs zur Mutter und nicht zur Frucht. — Experimentelle Untersuchungen zur Feststellung der Stabilität oder der Beeinflußbarkeit des genotypischen und phänotypischen Geschlechts dürften von großer Bedeutung sein. — Ein schier unendliches Gebiet ist der Geschlechtschromatinnachweis bei den vielen Formen von Intersexualität. Wohl wird der bisher bekannte Formenkreis eine starke Erweiterung erfahren, es wird aber auch eine sinnvollere Gruppierung möglich sein. Als Beispiel beim Tier werden die „free-Martin-Zwillingskälber" angeführt, beim Menschen der seltene echte Hermaphroditismus, die „testikuläre Feminisierung", die Infertilität resp. Subfertilität phänotypisch hypogenitaler Mütter, die Gonadenagenesie, das Klinefelter-Syndrom — bei welchem heute zwei verschiedene Geschlechter unterschieden werden und das adrenogenitale Syndrom. — Bei malignen Tumoren ist die Diagnose des chromosomalen Geschlechts durch Atypien, wie die häufig hier vorkommende Polyploidie, sehr erschwert, wenn nicht unmöglich. Mammatumoren sollen nach Angaben von *Hienz* und *Ehlers* unter Umständen auch männlichen Geschlechts sein, was für die geeignete Hormontherapie von Bedeutung sein dürfte. Beim Chorionepitheliom scheint das Geschlecht der Tumorzellen mit dem Geschlecht des Kindes übereinzustimmen. Teratome haben sich als weibliche, männliche oder mosaikförmig weiblich-männliche Gebilde in Bestätigung der Annahme, daß es sich um intraembryonal eingekapselte zweite Keimbildungen handeln dürfte, erwiesen.

Aussprache: E. Undritz: Die normalerweise untersuchten Schleimhautzellen und neutrophilen Leukozyten befinden sich nicht mehr im intermitotischen Stadium, sondern sind völlig ausgereifte, nicht mehr proliferationsfähige involutive Gebilde. Die Trommelschlägel der segmentkernigen Neutrophilen zeigen wohl deswegen auch keine Corpuscula bipartita mehr. Ihr geringer Prozentsatz bei Frauen — nach unseren Bestimmungen zwischen 1—20% — weist darauf hin, daß sie sich meistens unerkennbar innerhalb eines Kernsegmentes befinden und sich nur ausnahmsweise erkennbar hervorstülpen. Trotzdem ist für den Erfahrenen die Geschlechtsbestimmung mit ihnen allein möglich, wobei in besonderen Fällen unbedingt noch andere Zellarten untersucht werden sollten. Wenn bei den rundkernigen Schleimhautzellen besondere Färbemethoden nötig sind, so kommt man bei den Neutrophilen mit den gewöhnlichen panoptischen hämatologischen Methoden vollständig aus, da es ja keine intranukleären Gebilde mehr sind, wo eine Verwechslung mit anderen Chromatinschollen möglich wäre. Sehr sympathisch ist der rückhaltlose Gebrauch des Polyploidiebegriffes, womit der Sache nur gedient ist.

Hauser: Die Bestimmung des Geschlechtschromatins ist nur bei primärer Amenorrhoe von Bedeutung, bei sekundärer ist nichts von ihr zu erhoffen. Um dem Bürokratismus der Behörden, die sofort nach der Geburt den Namen des Kindes verlangen, Genüge zu tun, werden in unklaren Fällen die Kinder Dominique oder Claude getauft, ein bei beiden Geschlechtern gebräuchlicher Name. Vorangesetzt wird ein männlicher, nachgesetzt ein weiblicher Name, z. B. „Peter Dominique Maria". Da es möglich ist, nachträglich — sobald das Geschlecht feststeht — einen Namen zu streichen, so wird je nach Fall Peter oder Maria gestrichen.

H. J. Kaufmann: Bei Linksverschiebung liegen ungünstige Verhältnisse zur Bestimmung der Trommelschlägel im Blut vor, es kann vorkommen, daß bei sicheren Frauen nur 0,25% Neutrophiler sie aufweisen. Klinisch ist die chromosomale Geschlechtsbestimmung auch für den Pädiater wichtig. So bei Gonadendysgenesie, z. B. Kleinkindern mit Pterygium colli, tiefem Haaransatz, schildförmigem Thorax, Aortenisthmusstenose und äußerlich normal aussehendem weiblichen Genitale, wo es sich in 80% um Knaben handelt. Bilder eines 14½j. Knaben werden demonstriert mit normalem Penis und kleinen Hoden, ohne Gynäkomastie, der Erektionen und Pollutionen hat, aber weibliches Geschlechtschromatin auch im Hodenpunktat aufweist. Beim adrenogenitalem Syndrom ist die Bestimmung des chromosomalen Geschlechts nicht nur von akademischem Interesse. Bei wie Knaben aussehenden Mädchen ist hier eine frühe korrektive Chirurgie unbedingt am Platze; mit zusätzlicher Prednisontherapie werden die notwendigen Voraussetzungen gegeben, daß aus dem „Bub" ein Mädchen wird. — Im allgemeinen ist es aber beim Neugeborenen wichtig, das Geschlecht im Zweifelsfalle nicht nur nach dem Chromatinbefund festzulegen. In erster Linie ist das somatische, dann das hormonale und schließlich das chromosomale Geschlecht zu berücksichtigen.

R. Wenner: Nach den Ausführungen von *Hauser* und der Kinderklinik könnte die fälschliche Auffassung aufkommen, daß man aus dem Ergebnis der chromosomalen Geschlechtsdiagnose ohne weiteres Geschlechtsänderungen vornehmen kann. Neugeborene, bei denen das Geschlecht nicht mit Sicherheit bestimmt werden kann, sind selten; hier kann man sich ohne weiteres auf die chromosomale Geschlechtsbestimmung stützen: es sind entweder Fälle von androgenem Syndrom, dann handelt es sich um Wesen weiblichen Geschlechts, oder es handelt sich um Fälle von schweren Mißbildungen, die niemals normal sein werden. Bei Erwachsenen mit den erwähnten Störungen — Gonadenagenesie, testikuläre Feminisierung und Klinefelter-Syndrom — handelt es sich um Menschen mit normalem Aussehen, die als Frauen (die ersten zwei) resp. als Männer (Klinefelter) leben und weiterleben müssen. Eine Geschlechtsumkehr ist unmöglich. Die chromosomale Geschlechtsbestimmung, die im Gegensatz zur somatischen steht, hilft uns bei der Diagnose und zur Gewißheit, daß in diesen Fällen keine Therapie je zu einem Erfolg führen wird. Die Hormontherapie kommt weiterhin nur symptomatisch in Frage, um evtl. die sekundären Geschlechtsmerkmale besser zur Entwicklung zu bringen. Besonders wichtig ist es, diesen Patienten vom Resultat der chromosomalen Geschlechtsbestimmung keine Kenntnis zu geben, da man damit nur Verwirrung schafft.

P. Holländer: Wie Teratome Chimären sein können, so ist auch in England ein Fall von „Blutgruppenchimäre" beobachtet worden. Das Individuum hatte 60% der Erythrozyten mit der Blutgruppe 0 und 40% A. Es hat ein Zwillingsgeschwister gehabt, womit die Entstehung auf eine Induktion von seiten des Partners wie bei den free-Martin-Zwillingskälbern zurückzuführen sein dürfte.

H. Klinger: Wegen der außerordentlichen Kompliziertheit der Verhältnisse ist es richtiger, ganz allgemein nicht vom weiblichen und männlichen Geschlechtschromatinbefund, sondern von positiven und negativen Befunden zu sprechen.

G. Wolf-Heidegger (Schlußwort): Daß Chimären möglich sind, zeigen auch die Resultate von angegangenen andersgeschlechtlichen Knochenmarktransplantaten, wo das Blut nebeneinander weibliche und männliche Leukozyten enthält.

Dr. med. *E. Undritz*, Basel

KLEINE MITTEILUNGEN

Steuerbefreiung der privaten Krankenanstalten

Die Steuerbefreiung privater Krankenanstalten nach § 11 Abs. 2 bis 5 GewStDV setzt folgendes voraus:

1. Die Anstalt muß eine Krankenanstalt sein;
2. die Krankenanstalt muß in besonderem Maße der minderbemittelten Bevölkerung dienen;
3. die Krankenanstalt muß grundsätzlich eine Konzession besitzen.

Nach der Rechtsprechung ist der Begriff „Krankenanstalt" eng auszulegen. Es sind daher als Krankenanstalten nur anzusehen:

1. Anstalten, in denen durch ärztliche Hilfeleistung die Heilung oder Besserung solcher Leiden erstrebt wird, die entweder nur in einer Anstalt behandelt werden können oder wenigstens zweckmäßig oder üblich in einer Anstalt (stationär) behandelt werden (vgl. RFH-Urteile, RStBl. 1940, S. 349, 1943, S. 252, 342 und 452 sowie BFH-Urteil, BStBl. 1956 III, S. 56);
2. Anstalten, in denen Kranke untergebracht sind, deren Leiden nach dem gegenwärtigen Stand der Wissenchaft nicht oder kaum beeinflußbar sind, die aber der ständigen ärztlichen Beaufsichtigung bedürfen (z. B. Heil- und Pflegeanstalten);
3. Entbindungsanstalten.

Wird die Heilung dagegen in erster Linie durch naturgegebene Umstände (Klima, Bade-, Trink- und Liegekuren) erstrebt und beschränkt sich die ärztliche Hilfeleistung nur auf die Anleitung und Überwachung der Kurmittel, so kann die Einrichtung nicht als Krankenanstalt im Sinne des Gewerbesteuerrechts angesehen werden (RFH, RStBl. 1943, S. 252).

Sogenannte Kuranstalten (Sanatorien) können deshalb regelmäßig nur dann als Krankenanstalten anerkannt werden, wenn der Heilerfolg in erster Linie durch ständige ärztliche Hilfeleistung erstrebt wird und die Anstalten mit allen für eine Krankenanstalt erforderlichen diagnostischen und therapeutischen Einrichtungen versehen sind (RFH, RStBl. 1943, S. 342).

Wegen der Anerkennung von Kinderkuranstalten wird auf das RFH-Urteil vom 21. 11. 1940 (RStBl. 1941, S. 207) und wegen der Kuranstalten der Sozialversicherungsträger auf das RFH-Urteil vom 23. 5. 1941 (RStBl. 1941, S. 685) hingewiesen.

Sind hiernach Kuranstalten oder Sanatorien Krankenanstalten im Sinne des Gewerbesteuergesetzes, so ist bei der Prüfung des zweiten Erfordernisses für die Steuerbefreiung, ob die Kuranstalt oder das Sanatorium in besonderem Maße der minderbemittelten Bevölkerung dient (§ 11 Abs. 2 und 3 GewStDV), noch folgendes zu beachten:

Sind vergleichbare Kuranstalten oder Sanatorien der Gebietskörperschaften nicht vorhanden und muß auf die Pflegesätze der allgemeinen Krankenanstalten der Gebietskörperschaften zurückgegriffen werden, so werden diese Sätze vor der Anwendung auf private Kuranstalten (Sanatorien) regelmäßig zu kürzen sein, da eigentliche Krankenanstalten einen höheren Aufwand für Wartung und Pflege ihrer meist bettlägerigen Patienten haben als Kuranstalten (Sanatorien), deren Patienten im allgemeinen nicht bettlägerig sind. Um welchen Betrag die Pflegesätze vor ihrer Anwendung auf private Kuranstalten (Sanatorien) zu kürzen sind, wird im wesentlichen davon abhängen, um wieviel geringer die Pflegekosten für den einzelnen Kranken in der jeweils in Betracht kommenden Kuranstalt (Sanatorium) gegenüber den Pflegekosten in den öffentlichen allgemeinen Krankenanstalten anzusetzen sind. *Dr. St.*

Tagesgeschichtliche Notizen

— Nach vorläufigen Berichten der Weltgesundheitsorganisation wurden im Jahre 1958 rund 93 000 Cholerafälle registriert, die höchste Zahl seit 1953. Damals waren 242 000 Personen erkrankt. Die Epidemie trat nicht nur in Indien und Pakistan, sondern auch in Siam und Nepal auf. Ihre größte Ausdehnung erreichte sie in einem Tal des Ganges in Ost-Pakistan, wo etwa 20% der gesamten Erkrankungsfälle beobachtet wurden. Aus Kalkutta wurden 4895 Fälle gemeldet, davon 1765 Todesfälle.

— Irreführende Zahlen über Berufsunfall-Statistik, die kürzlich in Pressemeldungen enthalten waren, berichtigte das Deutsche Industrie-Institut. (So war gemeldet worden, daß die Zahl der Unfälle und Berufskrankheiten in der Industrie Westdeutschlands 1955 rund 1,931 Mill., gegenüber 1,106 Mill. Fällen für ganz Deutschland im Jahre 1928 betragen habe.) Es wird unterstrichen, daß 1928 die gesamtdeutsche Zahl der Versicherten in den Berufsgenossenschaften 11,2 Mill., 1955 in Westdeutschland allein aber 15,5 Mill. betrug; die Zahl der Vollarbeiter stieg entsprechend von 9,9 Mill. auf 14,1 Mill. — Die Zahl der Unfälle, die zu einer Entschädigung durch Berufsgenossenschaften wegen tödlichem Ausgang oder Erwerbsminderung führte, ist dagegen im Verhältnis stark gesunken (von 6,89‰ im Jahr 1928 auf 5,94‰ im Jahr 1955; tödliche Unfälle von 0,46‰ auf 0,41‰ — 1956 sogar nur 0,37‰. — Zugenommen haben jedoch die gemeldeten beruflichen Kraftverkehrsunfälle, die 1955 über 200 000 betrugen und 1928 kaum in Erscheinung traten. Daß auch die Zahl der gemeldeten Berufskrankheiten zunahm, ist mit den Erweiterungen der Berufskrankheitsliste und auch mit der besseren Unterrichtung der Ärzteschaft und des gefährdeten Personenkreises selbst leicht erklärbar. 1928 war dieser Begriff kaum

drei Jahre vorher erst durch die Ausdehnung der Unfallversicherung gesetzlich verankert worden.

— Die Weltgesundheitsorganisation veröffentlicht Zahlen über den prozentualen Anteil der Verkehrsunfälle, Vergiftungen, Selbstmorde und Morde an der Gesamtmortalität im Jahre 1956 in verschiedenen Ländern: Australien 7,3%, Österreich 7,3%, Belgien 6,0%, Canada 8,1%, Ceylon 4,3%, Columbien 6,7%, Costa-Rica 4,5%, Dänemark 7,6%, Finnland 8,5%, Frankreich 6,5%, Bundesrepublik Deutschland 7,1%, Island 7,0%, Irland 3,0%, Israel (1955) 7,5%, Italien 4,6%, Japan 7,9%, Niederlande 5,3%, Neu-Seeland 5,6%, Norwegen 6,4%, Portugal 4,3%, Schweden 6,4%, Vereinigte arabische Republiken (Ägypten — 1954) 2,6%, Südafrikanische Union 7,7%, Großbritannien 4,2% (Schottland 4,3%, Nordirland 3,2%), USA 7,6%.

— Das Präsidium des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose hat für bisher noch nicht veröffentlichte wissenschaftliche Arbeiten auf dem Gebiet der sozialhygienischen Tuberkulosebekämpfung (unter Ausschluß der medikamentösen oder operativen Therapie) den Franz-Redeker-Preis gestiftet, der jährlich ausgeschrieben wird und aus einem Geldpreis von DM 2000 besteht, welcher für eine oder mehrere, höchstens jedoch drei Arbeiten, zur Verteilung kommt. Bewerbungsberechtigt sind alle Personen, die sich beruflich mit der Tuberkulosebekämpfung in Deutschland beschäftigen und ihre Arbeit an das Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose, Augsburg, Schießgrabenstraße 24, bis 30. Juni 1959 einreichen.

— Die Preisstiftung der Quarzlampen-Gesellschaft mbH, Hanau, zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, hat für das Jahr 1958 den 1. Preis in Höhe von DM 4000 Dr. Ellen Seidl, Max-Planck-Institut für Arbeitsphysiologie, Dortmund, für ihre Arbeit „Zur Wirkungsweise der Ultraviolettbestrahlung beim gesunden Erwachsenen" zuerkannt. Der 2. Preis in Höhe von DM 1000 wurde der Arbeit „Die Darstellung spektraler Intensitäten mit Normalgitter" von Reinhold Gerharz, Bethesda, Md. (USA), zugesprochen. — Auf der 5. Hanauer UV-Tagung wurde verkündet, daß auch für 1959/60 die Preisstiftung weiterbesteht. Die Bedingungen sind bei Direktor Dr. E. O. Seitz, Quarzlampen Gesellschaft m.b.H., Hanau a. M., Höhensonnenstraße, anzufordern.

— Das bekannte Buch von Grantly Dick-Read „Mutterwerden ohne Schmerz. Die natürliche Geburt", das in dieser Wochenschrift (1951), Nr. 30 von Prof. K. Ehrhardt, Frankfurt a. M., besprochen wurde, erscheint jetzt bereits in 8. Auflage. Hoffmann und Campe Verlag Hamburg, Preis Gzl. DM 12.80. Diese Auflage enthält einen ergänzenden Bericht von Dr. Rudolf Hellmann über die inzwischen gesammelten Erfahrungen mit der Methode Read unter dem Titel „Aus Theorie und Praxis der natürlichen Geburt".

Rundfunk: SWF, MW und UKW I, 7. 3. 1959, 16.10: Mit dem Landarzt unterwegs. Reporter: R. Albrecht. Österreichischer Rundfunk, 1. Programm, 3. 3. 1959, 8.45: Der Hausarzt. Warum haben Sie niederen Blutdruck? Es spricht Med.-Rat Dr. F. Halla. 2. Programm, 3. 3. 1959, 22.20: Biologisches Wohnen im Alter. Es spricht Dr. F. Stengl. 6. 3. 1959, 10.40: Schulfunk. Gift oder Heilmittel. Eine Sendung von Dr. H. Neugebauer. 3. Programm, 3. 3. 1959, 18.40: Wissen der Zeit. Prof. B. Rajewsky: Schutz vor Strahlen. 6. 3. 1959, 18.40: Wissen der Zeit. Dr. H. Schneider: Die Abnützungskrankheiten des Bewegungsapparates, ihre Verhütung und Behandlung.

— Die 65. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin findet vom 6.—9. April 1959 in Wiesbaden statt unter dem Vorsitz von Prof. Dr. W. Brednow, Jena, Med. Univ.-Klinik. Hauptthemen: 1. Kollagenkrankheiten (F. Wassermann, Chicago, F. Hartmann, Marburg, E. Letterer, Tübingen, R. Schoen, Göttingen, R. Hegglin, Zürich, F. Stroebe, Bremen, H. Schuermann, Bonn, K. O. Vorlaender, Bonn, H. E. Bock, Marburg). 2. Sekundäre Niereninsuffizienz (K. Kramer, Göttingen, K. J. Ullrich, Göttingen, E. Randerath, Heidelberg, H. Sarre, Freiburg, A. Kleinschmidt, Mainz, H. P. Wolff, München, J. Frey, Freiburg, R. Übelhör, Wien, N. Alvall, Lund). 3. Rhythmusstörungen des Herzens (H. Meessen, Düsseldorf, U. G. Bijlsma, Utrecht, K. Spang, Stuttgart, F. Grosse-Brockhoff, Düsseldorf). 4. Die Grippe (K. Herzberg, Frankfurt a. M., H. Heinlein, Köln, J. Jacobi, Hamburg). Anmeldungen bis zum 15. März 1959 an den ständigen Schriftführer der Gesellschaft, Prof. Dr. Fr. Kauffmann, Wiesbaden, Städt. Krankenanstalten. Es wird gebeten, für Anmeldungen nur Postkarten zu verwenden.

— Der 4. Kongreß der Medizinisch-Wissenschaftlichen Gesellschaft für Röntgenologie in der DDR findet vom 23. bis 25. 4. 1959 in Leipzig statt. Auskunft: Prof. Dr. Gietzelt, Geschwulstklinik der Charité, Berlin N 4, Schumannstraße 20/21.

— Tagung der Vereinigung Süddeutscher Orthopäden in Baden-Baden vom 1. bis 3. Mai 1959. Vorsitzender: Prof. Dr. med. H. Groh, Facharzt für Orthopädie, Saarbrücken, Kronenstr. 1.

Geburtstag: 80.: Prof. Dr. K. Kleist, em. o. Prof. für Psychiatrie und Neurologie und Ehrensenator der Univ. Frankfurt a. M., am 31. Januar 1959. Er erhielt von der Med. Fakultät der Univ. Freiburg i. Br. die Würde eines Dr. med. h. c.

— Prof. Dr. med. W. Bickenbach, o. Prof. für Geburtshilfe und Frauenheilkunde an der Univ. München und Direktor der I. Univ.-Frauenklinik, wurde zum Ehrenmitglied der Türkischen Gesellschaft für Gynäkologie ernannt.

Hochschulnachrichten: Berlin (H.U.): Zu Ehrenmitgliedern der Dermatologischen Gesellschaft bei der Humboldt-Univ. Berlin wurden Prof. Dr. R. Frühwald, Direktor der Städt. Hautklinik Zwickau, und Prof. Dr. V. A. Rachmanov, Moskau, gewählt.

Bern: Dr. P. Stucki, Chefarzt der Med. Abteilung des Ziegler-Spitals Bern, habilitierte sich für Innere Medizin.

Düsseldorf: Der Dir. der II. Med. Klinik, Prof. Dr. K. Oberdisse, wurde von der „International Diabetes Federation" zum Vizepräsidenten gewählt. Im Dezember v. Js. wurde Prof. Oberdisse die Claude-Bernard-Medaille verliehen. — Prof. Dr. med. Franz Grosse-Brockhoff, Direktor der I. Med. Klinik, hat von dem an ihn ergangenen Ruf auf den Lehrstuhl der Inneren Medizin an der Universität Bonn Abstand genommen. — Der Oberarzt des Pathol. Instituts Dr. med. O. Fresen hat den Order of National Merit "Carlos J. Finlay" im Offiziersgrad verliehen bekommen. — Der Chefarzt des Evangelischen Krankenhauses Bethanien in Iserlohn, Doz. Dr. K.-F. Kindler, wurde zum ao. Prof. für Chirurgie ernannt.

Frankfurt: Prof. Dr. Dr. Dr. med. h. c. O. Gans, o. Prof. für Dermatologie, wurde von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft zum Ehrenmitglied gewählt. — Prof. Dr. H. Naujoks, o. Prof. für Geburtshilfe und Frauenheilkunde, wurde von der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe zum Ehrenmitglied gewählt.

Leipzig: Prof. Dr. L. Weingärtner, Prof. mit Lehrauftrag für Kinderheilkunde, wurde auf den Lehrstuhl seines Fachgebietes nach Halle berufen.

München: Die Amtsbezeichnung sowie die akademischen Rechte und Pflichten eines o. Prof. wurden verliehen: Dem pl. ao. Prof. für Spezielle Chirurgie Dr. med. Hans Bronner, Direktor der Chirurg. Poliklinik, dem pl. ao. Prof. der Geburtshilfe und Gynäkologie Dr. med. Richard Fikentscher, Direktor der II. Frauenklinik in München, dem pl. ao. Prof. für Innere Medizin Dr. med. Walter Seitz, Direktor der Med. Poliklinik. — Der Priv.-Doz. für Innere Medizin Dr. med. Walter Stich, Oberassistent an der I. Med. Klinik, ist zum apl. Prof. ernannt worden.

Münster: Der o. Prof. für Psychiatrie und Neurologie und Direktor der Psychiatrischen und Nervenklinik, Dr. med. Friedrich Mauz, hat einen Ruf an die Univ. Tübingen erhalten. — Der apl. Prof. und Oberarzt der Univ.-Augenklinik, Dr. med. Hans Pau, hat den an ihn ergangenen Ruf auf den o. Lehrstuhl für Augenheilkunde an der Univ. Kiel angenommen. — Prof. Dr. R. Perwitschky, früher o. Prof. der HNO-Heilkunde in Breslau, wurde die Rechtsstellung eines entpflichteten o. Prof. zuerkannt.

Rostock: Der Doz. für Dermatologie und Venerologie Dr. Fr. Fleck, bisher Oberarzt d. Univ.-Hautklinik der Charité in Berlin, wurde zum Komm. Direktor der Univ.-Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten gewählt.

Berichtigung: In der tagesgeschichtlichen Notiz über Paß für werdende Mütter (1958), 52, S. 2048, li. Spalte, muß es in der vorletzten Zeile heißen: Die mütterliche Sterblichkeit wurde auf 0,9‰ „nicht %" herabgedrückt. Diese Zahl bezieht sich übrigens nur auf die Frauen- und Säuglingsklinik in Chemnitz.

Beilagen: **Klinge GmbH.**, München 23. — **Frankfurter Arzneimittelfabrik GmbH.**, Frankfurt. — **Medice GmbH.**, Iserlohn. — **Dr. Mann**, Berlin. — **Protera GmbH.**, Bad Homburg.

Bezugsbedingungen: Halbjährlich **DM 15.20**, für Studenten und nicht vollbezahlte Ärzte **DM 10.80**, jeweils zuzügl. Postgebühren. Preis des Einzelheftes **DM 1.20**. Bezugspreis für **Österreich:** Halbjährlich **S. 92.— einschließlich** Postgebühren. Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um ½ Jahr, wenn nicht eine Abbestellung bis zum 15. des letzten Monats eines Halbjahres erfolgt. Jede Woche erscheint ein Heft. Jegliche Wiedergabe von Teilen dieser Zeitschrift durch Nachdruck, Fotokopie, Mikroverfahren usw. nur mit Genehmigung des Verlages. Verantwortlich für die Schriftleitung: Dr. Hans Spatz und Doz. Dr. Walter Trummert, München 38, Eddastraße 1, Tel. 57 02 24. Verantwortlich für den Anzeigenteil: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstraße 13, Tel. 89 60 96. Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Str. 26/28, Tel. 53 00 79. Postscheckkonten: München 129 und Bern III 195 48; Postsparkassenkonto: Wien 109 305; Bankkonto: Bayerische Vereinsbank München 408 264. Druck: Münchner Buchgewerbehaus GmbH, München 13, Schellingstraße 39—41.

V 9/1959

mann,
meldun-

issen-
gie in
itt. Aus-
ité, Ber-

Ortho-
tzender
orücken,

ychiatrie
M., am
Freiburg

urtshilfe
I. Univ.-
ellschaft

dern der
wurden
Zwickau,

Ziegler-

Ober-
on" zum
berdisse
l. Franz
von dem
n an der
Pathol.
al Merit
er Chef-
hn, Doz.
annt.
Prof. für
Gesell-
oks, o.
r Öster-
m Ehren-

rauftrag
gebietes

mischen
pl. ao.
ktor der
Gynäko-
Frauen-
Dr. med.
Doz. für
r I. Med.

und Di-
Friedrich
Der apl.
au, hat
eilkunde
chky,
chtsstel-

Dr. Fr.
Berlin,
ür Haut-

aß für
s in der
rde auf
gens nur

ik GmbH.,
a GmbH.,

ezugspreis
des letzten
usw. nur
ntwortlich
Str. 26/28,
Münchner